FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE 1970

THÈSE

N° 25

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES PNEUMOPATHIES GRIPPALES ASPHYXIANTES

par

Yves GUILLON

Né le 28 aout 1943 à Coutances (50)

EXTERNE DES HOPITAUX

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 23 Juin 1970

PRESIDENT : M. le Professeur VILLEY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542714_0011

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	KOCH	Matière médicale
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	PAYS	Chimie analytique
	PIN	Biochimie médicale
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROQUES	Chimie organique
	ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

A La Mémoire de Mon Père

A Ma Mère

A Ma Femme

A Mes Fils : " Pierre et Jean "

A Mes Beaux Parents

A Ma Famille

A Mes Amis

A notre Maître Monsieur le Professeur VILLEY

Professeur de Clinique Médicale

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse. Il nous a confié le sujet et nous a conseillé avec bienveillance pour sa réduction.

Il nous a fait partager sa passion pour la médecine, où clinique et sens humain gardent les places de choix.

En témoignage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur PORIN

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de CAEN.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur OLLIVIER

Professeur de Clinique Médicale

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A la Mémoire de Monsieur le Professeur

J. ROUSSELOT

En témoignage de notre reconnaissance pour sa bienveillance et pour la qualité de son enseignement.

A Monsieur GAUBERTI

Agrégé d'hygiène.

A Monsieur Pierre ROUSSELOT

Agrégé d'Anatomie Pathologique.

Avec nos remerciements pour la valeur et la gentillesse de leur enseignement.

A tous nos Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur BONNET

Monsieur le Professeur DAVERNE

Monsieur le Professeur DESCHAMPS

Monsieur le Professeur FOUCAULT

Monsieur le Professeur LACROIX

A Madame Le Docteur LECACHEUX

A Madame BOREL

A Monsieur Le Docteur ACCARION

A Monsieur Le Docteur PIEPLU

A Mesdames et Mesdemoiselles les infirmières du Pavillon 6.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PNEUMOPATHIES

GRIPPALES ASPHYXIANTES.

P L A N

1° - Introduction.

2° - Observations.

3° - Clinique.

4° - Anatomie Pathologique.

5° - La Formule Sanguine.

6° - Physiologie.

7° - Traitement.

8° - Conclusions.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

L'origine de la grippe se perd dans la nuit des temps, depuis longtemps ses manifestations pulmonaires ont été décrites et parmi celles-ci des manifestations graves. Il est probable qu'au Moyen Age la grippe était au nombre des maladies décrites sous le nom de Pestes pulmonaires. Ce n'est que progressivement que son individualité s'est dégagée des autres maladies infectieuses. En 1358 et 1387 Matteo Villani et Demenico Buoninsegni signalent : "L'Influenza di fredo, influenza d'una tosse d'un fredo", (sous l'influence d'un refroidissement). Ce terme d'influenza fait fortune, et nous est resté non seulement en Italie mais également dans la langue anglaise, pour désigner la grippe. Le terme de Grippe ne fut employé qu'en 1743 pour dénommer cette maladie. A cette époque Sauvages en fait une description succinte mais c'est Huxham qui nous en donne des détails plus satisfaisants, montrant le caractère mortel qu'elle peut revêtir : ".. il remarque que cette maladie parcourut en même temps, dans le printemps, toute l'Europe, qu'elle fut plus mortelle dans les pays méridionaux de l'Angleterre qu'à Plymouth où il était : à Londres le nombre de morts allait quelquefois jusqu'à plus de mille en une semaine...".

La pandémie mondiale de 1918, par son effrayante morbidité et sa mortalité élevée, fut la plus meurtrière de toutes les épidémies. Elle fit à elle seule, dit-on, 15 millions de morts dans le monde, soit un chiffre supérieur à celui causé par la première guerre mondiale

sur tous les fronts réunis.

On pouvait croire que cette tragique expérience de 1918 avait presque tout révélé sur la grippe et ses manifestations pulmonaires graves. Or nos connaissances mondiales sur l'infection grippale se sont beaucoup enrichies depuis trente ans avec les progrès de la virologie. C'est en 1919 que Nicolle et Lebailly à l'institut Pasteur de Tunis, puis Dujarric De La Rivière à Paris, Yamamouchi au Japon, montrèrent que l'agent causal est un virus filtrable, transmissible au singe macaque et à l'homme. La confirmation définitive en a été apportée en 1933 par les anglais SMITH, Andrewes et Laidlaw qui inoculèrent par voie nasale deux espèces particulièrement réceptives : le furet et la souris blanche. Quelques années plus tard un perfectionnement technique a été introduit lorsque Burnet, de Melbourne, a montré que l'on pouvait isoler le virus grippal par l'inoculation dans le sac amniotique de l'oeuf de poule incubé. En 1941, Hirst d'une part, M. Lelland et Have d'autre part découvrirent l'existance d'une hémaglutinine virale se fixant sur différents types d'hématies : la sérologie de la grippe était née.

L'atteinte des voies respiratoires inférieures continue à faire, comme par le passé, toute la gravité de la grippe. Ces manifestations pulmonaires graves sont dues à plusieurs facteurs souvent intriqués.

L'infection microbienne secondaire est tenue généralement pour responsable de la majorité des cas. Elle est effectivement extrêmement fréquente, les lésions

provoquées par le virus grippal au niveau des épithéliums du tractus respiratoire ouvrant la voie à l'infection microbienne. On sait qu'en 1892, à l'aube de l'ère bactériologique inaugurée par Pasteur et Koch, R. Pfeiffer publia les résultats de ses recherches, qui avaient abouti à l'isolement d'un germe qu'il considérait comme le microbe de la grippe. Ce germe, Hémophilus influenzae, s'est vu détroné de ce pouvoir spécifique et déchu de son importance même en tant qu'agent de surinfection. Le pneumocoque et le streptocoque furent jadis les germes habituels de la surinfection, puis ce fut le staphylocoque pathogène, souvent résistant aux médications anti-infectieuses et agent habituel des contaminations hospitalières : le role de ce dernier est largement prédominant à l'heure actuelle, surtout dans les formes graves. Il a été identifié dans 68 % des cas mortels observés par Hers et ses collaborateurs au cours de l'épidémie de 1957-1958 aux Pays Bas, chiffre corroboré par les statistiques anglaises et des Etats-Unis pour cette même période.

Ces mêmes auteurs dénoncent l'effet synergique des surinfections bactériennes primitives au cours de la grippe, réalisant une pneumopathie mixte, virale et bactérienne. De nombreux travaux expérimentaux chez les animaux ont confirmé cette manière de voir : citons ceux de Gerone, Ward et Chappell qui ont étudié chez la souris le role de l'infection mixte grippale et pneumococcique et où le taux de mortalité, dans certaines conditions atteint 80 % contre 0 % en cas d'infection isolée. En matière de pathologie comparée, la similitude de la grippe humaine et du porcelet vient apporter un exemple de plus : la maladie qui atteint les jeunes porcelets agés de 2 à 8 semaines se

grève d'un taux de mortalité qui oscille entre 20 et 80 %: or l'ultra virus spécifique est relativement peu pathogène, mais il a été démontré qu'à ce dernier s'ajoute l'action synergique d'un germe hémoglobinophile : Hémophilus influenzae suis. Cette symbiose à la singulière propriété de faire sortir dans l'organisme parasité des germes qui vont peu à peu conquérir la virulence et déformer la figure classique de la grippe des porcelets.

Le deuxième facteur de gravité des manifestations pulmonaires de la grippe est représenté par le terrain. Celui-ci joue à cet égard un role considérable. Le nourrisson ne bénéficie de l'immunité maternelle que pendant les premiers mois de la vie ; par la suite, l'infection grippale revêt chez lui une particulière gravité réalisant soit une laryngite oédémateuse ou ulcéronécrotique sous glottique, soit une pneumonie aigue dyspnéisante allant de la broncho alvéolite au catarrhe suffocant accompagné d'une atteinte profonde de l'état général avec tableau de neuro toxicose. Habituellement immunisé à plusieurs reprises au cours de son existence, le vieillard est assez rarement atteint par la grippe ; mais celle-ci est particulièrement redoutable pour lui. Par ailleurs le terrain respiratoire et cardio vasculaire est un facteur déterminant de prédisposition et de gravité : les perturbations fonctionnelles provoquées par les complications respiratoires de la grippe sont souvent exagérées dans des proportions considérables par des troubles préexistants de l'hématose ou de l'hémodynamique. Il faut y ajouter certains états physiologiques particuliers comme la grossesse, certaines tares organiques ou métaboliques comme le diabète, les cirrhoses, les

néphrites chroniques, l'insuffisance surrénalienne : le rôle du terrain a été évoqué au cours des différentes épidémies qui ont décimé l'humanité : Gouget dans une étude sur la grippe datant de 1919 signale une mortalité de 40 % chez des sujets à antécédents thoraciques. Plus près de nous, au cours de la pandémie de 1957-1958, différents auteurs soulignent cette importance : sur 46 cas de mort par la grippe, Giles et Shuttleworth rapportent 76 % d'antécédents pathologiques. 21 des 30 cas retenus par Louria et ses collaborateurs aux Etats Unis, soit 70 % concernaient des pulmonaires, des cardiaques ou des femmes enceintes.Les bronchites chroniques, l'asthme, le scléro-emphysème, la dilatation des bronches, les fibroses diffuses, les cardiopathies valvulaires et même les coronarites occupent ici une place de choix. Mais il est une forme de grippe que l'on peut voir en dehors de toute épidémie et qui exige un diagnostic ferme et précis car l'incidence des pneumopathies est quatre fois plus élevée dans ce cas que dans les autres : il s'agit de la grippe de la femme enceinte. Toute grippe survenant chez une femme enceinte doit être préjugée maligne car susceptible en 24 heures d'entrainer la mort.

Ainsi classiquement, c'est l'infection secondaire ou le terrain débilité qui font les grippes graves. Pourtant il peut exister des pneumopathies purement grippales graves. Dès 1918, l'attention des médecins fut attirée sur certaines manifestations pulmonaires différentes des pneumopathies habituellement observées.
Il ne s'agissait pas de surinfections microbiennes survenant à titre de complications, mais de l'action directe du virus sur les bronches et les poumons. Les moyens

d'investigation médicaux actuels ont confirmé ces faits Les pneumopathies purement virales existent bien : si dans la plupart des cas elles prennent un caractère bénin se rangeant sous la rubrique de pneumonies atypiques dont la sérologie fera la preuve de la nature grippale, il existe aussi des pneumopathies graves où la mortalité est très élevée et peut dépasser 80 %, ce sont les grippes pulmonaires malignes. C'est sous la forme d'oedème aigu pulmonaire grippal qu'on en parle le plus souvent : cette forme oedèmateuse, ou grippe asphyxique de Graves, se voit au cours d'une grippe franche, à manifestations catharrales banales. C'est vers le 2° ou 3° jour de la maladie qu'apparaissent les premiers signes de malignité. Une dyspnée plus vive, une toux plus fréquente précédent la modification d'une expectoration jusque là muco-purulente banale qui devient légèrement mousseuse. Progressivement, en quelques heures, les signes typiques de l'oedème pulmonaire infectieux s'affirment. L'expectoration est alors abondante, 200 à 300 gr en 24 heures, mousseuse, saumonnée ou mêlée de stries sanglantes. La dyspnée, avec orthopnée, est très vive, les champs pulmonaires sont envahis par des rales crépitants à bulles inégales. L'atteinte de l'état général est intense, le faciés est altéré, plombé, cyanotique ; les urines sont rares, foncées, albumineuses ; la température se maintient en plateau à 39 - 40°, et très rapidement l'encombrement respiratoire s'aggrave, un état bronchoplégique s'installe, les malades n'ont plus la force de tousser, l'asphyxie et la défaillance cardiaque finissent par entrainer la mort. Dans certains cas cette forme oedémateuse revêt la forme bronchoplégique d'emblée et anatomiquement cet oedème pulmonaire a un caractère hémorragique.

La grippe maligne peut revêtir un masque différent. Ce n'est plus l'aspect de l'oedème aigu grippal, mais sous celui d'une bronchopneumopathie diffuse asphyxiante, différente des bronchopneumopathies de surinfection bactérienne, qu'elle se présente. L'évolution clinique est monophasique, marquée par une fièvre croissante et par un tableau toxi-infectieux précocément sévère, accompagné de dyspnée et d'anoxie. Une telle pneumopathie demeure rare et semble représenter une entité particulière sous la seule dépendance du virus grippal. Déjà en 1919 son individualité fut soupçonnée par G. Caussade et A. Tardieu qui parlent de complications pulmonaires nécrotiques et puriformes non expliquées par la présence de bactéries pathogènes lors de l'examen anatomo-pathologique. La preuve véritable n'a pu être donnée qu'après la deuxième guerre mondiale et surtout à la lumière de l'épidémie de 1957-1958 car deux éléments nouveaux étaient intervenus : tout d'abord, la découverte des antibiotiques fongiques qui diminuent considérablement le nombre des surinfections de la grippe et améliorent le pronostic de celle-ci ; d'autre part, la possibilité d'isoler le virus et la réaction de Hirst qui constituent des éléments fondamentaux dans le diagnostic de grippes, souvent masquées par leurs complications. C'est ainsi qu'en 1957 Giles et Shuttleworth en Angleterre mettent en évidence, chez huit malades décédés de complications pulmonaires grippales, la présence du virus asiatique dans les poumons et l'absence de bactéries pathogènes pouvant expliquer les lésions observées. Hers, Geslings, Masurel et Mulder aux Pays Bas, sur 103 vérifications anatomiques, occasionnées par les mêmes circonstances, attribuent la mort à une pneumopathie virale pure dans 22 cas. Perrier, Hausser et Paccaud en Suisse rapportent 2 cas. Enfin en 1958 Louria et ses collaborateurs aux Etats Unis

font la même constatation à propos de cinq cas décédés dans leur service, et concluent que l'infection causée par le virus grippal, en l'absence de complications bactériennes, produit un syndrome de pneumonie caractéristique, sévère, et habituellement fatal.

C'est à cette pneumopathie grippale asphyxiante que nous consacrerons ce travail entrepris à partir de quatre observations personnelles. Nous y joignons une cinquième observation d'oedème pulmonaire aigu grippal survenu au cours de l'épidémie de 1957.

OBSERVATION 1

Dans la soirée du 19 février 1969 est admis dans notre service le jeune L.....jc, 18 ans, avec une fièvre à 41°2, une dyspnée très intense et une cyanose importante des mains, des pieds et du visage.

Il n'a pas d'autre antécédent qu'une varicelle à 5 ans et une primo-infection tuberculeuse à 7 ans, et n'est malade que depuis trois jours. Le soir du 16 février il a eu des frissons au cours de la journée mais a normalement travaillé. Le matin du 18 février il éprouvait un malaise général, des céphalées, une gêne respiratoire commençante. La température était à 39°9. Le médecin qui l'a vu le même jour vers 18 heures lui a trouvé le teint gris, et a constaté une polypnée superficielle, et quelques râles diffus à l'auscultation. Il n'y avait pas d'expectoration.

L'aspect du malade à son arrivée est très impressionnant. Son rythme respiratoire est de 60 p.min. Il est aussitôt placé sous tente à oxygène, mais ni la cyanose ni la lutte respiratoire ne se modifient.

La toux n'est pas fréquente et ne ramène pas d'expectoration. A l'auscultation on entend quelques râles crépitants à la base gauche, et des râles sous crépitants diffus dans l'hémithorax droit. La gorge est d'une rougeur diffuse. L'abdomen est cliniquement normal. Le coeur bat régulièrement à 120, la tention artérielle est à 10/7. Le malade est lucide mais son asthénie est extrême. Une radiographie du thorax montre de nombreuses opacités à contours flous, cotonneuses, plus étendues à droite,prédominant autour des hiles et respectant les sommets. L'électro-cardio-

gramme indique une tachycardie sinusale avec ondes P de type "pulmonaire". L'hémogramme est très particulier :

5.600.000 globules rouges (asphyxie)
2.000 leucocytes dont 18 % de polys neutrophiles
22 % myélocytes
20 % métamyélocytes
40 % lymphocytes

Le traitement mis en oeuvre comporte Bristopen (4 gr. par 24 heures) Totapen (4 gr.) Hydrocortisone (200 milligr.).

Dans la nuit la situation s'aggrave encore. La cyanose s'intensifie, la polypnée est extrême, avec battement des ailes du nez. Température à 41°4, peu influencée par une perfusion de Largactil-Phénergan-Dolosal.

A 7 heures du matin le 20 février, on est conduit en désespoir de cause à faire une trachéotomie. La trachée est sèche, et l'aspiration ne ramène pas de secrétions.

Le soulagement est nul, et la ventilation artificielle inefficace. Bien que subcomateux le malade ne suit pas le rythme de l'appareil d'Engström; il garde son battement des ailes du nez ; à chaque inspiration la bouche est ouverte et la tête rejetée en arrière.

Pendant toute la journée du 20 février l'état du malade reste stationnaire. Un emphysème sous cutané est apparu et s'étendra au cou et à tout le tronc. Le 21 et le 22 février on lutte sans succès contre la cyanose invincible, et la situation va encore en s'aggravant. L'auscultation n'indique qu'une diminution du murmure vésiculaire et quelques râles crépitants à la base gauche. De nouvelles radiographies montrent l'extension des opacités floconneuses qui tendent à devenir confluentes.

Le 23 février à 17 heures, brusquement, signes de pneumothorax droit, et arrêt cardio-respiratoire. La maladie a duré cinq jours.

De nombreux examens ont été pratiqués :
Hémocultures négatives
Dans les rares crachats : protéus et staphylocoques
recherche de B.K. négative
Examens sérologiques négatifs pour l'ornithose, psittacose, rickettsioses. Réaction de Hirst : négative.
La formule sanguine, vérifiée quotidiennement, témoignait les 19 et 20 février d'une leucopénie avec myélocytémie. Le 21 février les leucocytes remontaient à 5.400. Le 23 février, jour de la mort, hyperleucocytose à 15.200, avec 84 % de polynucléaires, 8 myélocytes, 7 métamyélocytes, et 1 lymphocyte.
La moelle osseuse se montrait riche en éléments, sans formes anormales.

Vérification anatomique

Pneumothorax droit. Pas de liquide dans la plèvre.

Les deux poumons sont lourds et compacts ; ils ne flottent pas, ne crépitent pas à la pression.

La surface des plèvres viscérales est recouverte par endroits d'un enduit purulent. On y voit en outre une dizaine de petits cratères blanc-jaunâtre ayant l'aspect de pustules ombiliquées, certains punctiformes, d'autres atteignant un diamètre d'1 à 2 centimètres.

La muqueuse trachéale est rouge foncé.

A la coupe, une quantité notable de sérosité sanglante s'échappe des poumons. Le parenchyme est rouge sombre, avec des zones hémorragiques. Dans les deux poumons les coupes rencontrent plusieurs micro-abcès. Le tissu pulmonaire

se laisse traverser par le doigt.

Coeur d'aspect normal.

Foie volumineux et congestif, 1880 gr.

Rate 270 gr.

Reins congestifs.

Examens histologiques

Poumons :

- Multiples foyers bronchopneumoniques très nécrosants, à limites précises. Ces foyers contiennent un exsudat à polynucléaires avec présence de globules de pus au centre des lésions. On y trouve des colonies microbiennes.
-Bronchite suppurée et nécrotique avec nombreuses ruptures des parois bronchiques.
- Au contact des foyers de bronchopneumonie les branches de moyen et petit calibre de l'artère pulmonaire présentent des nécroses exentriques de la paroi avec infiltration de polynucléaires et plus souvent thromboses fibrineuses récentes. La zone nécrosée et thrombosée est celle qui est au contact du foyer bronchopneumonique. Ces lésions apparaissent secondaires à l'inflammation.
- En dehors des foyers bronchopneumoniques, lésions d'alvéolite catarrhale fibrineuse et hémorragique. Nombreuses membranes hyalines. La plèvre est le siège d'un exsudat fibrino-leucocytaire.

Foie : discrète stase et stéatose centro-lobulaire.

Rate septique.

RADIO PULMONAIRE DE Mr L... J.C.
(le 19-2-69)

OBSERVATION II

Dans la matinée du 15 mars 1969, le jeune G...f, lycéen de 19 ans, a mal à la gorge et va consulter à l'infirmerie : sa gorge est rouge, sa température est à 38°. Il rentre à son domicile dans l'après-midi et se couche. Durant la nuit, il éprouve des frissons et des courbatures dans tout le corps. Le lendemain 16 mars il a 39°, des myalgies. Le médecin appelé constate que le jeune malade a quelque difficulté à respirer ; l'auscultation pourtant ne révèle rien d'anormal.

A 14 heures le même jour, le malade se plaint d'une douleur dorsale très vive et a un crachat hémoptoïque. Il crache à nouveau un peu de sang dans la soirée à trois reprises. Le médecin traitant trouve une contracture de l'épigastre et des signes de collapsus, et fait admettre le jeune G..., dans le service de chirurgie, où la contracture abdominale fait pratiquer aussitôt une laparotomie. L'intervention ne montre aucune lésion abdominale, et le malade, sous aspiration gastrique, nous est confié parce que très dyspnéique, cyanosé, en insuffisance respiratoire manifeste.

Le visage est à la fois congestionné et bleuâtre (il a la "cyanose polychrome"). La respiration superficielle à 52 p.min., le pouls à 150, la tension artérielle à 9/5.

L'auscultation permet d'entendre un souffle tubaire dans l'aisselle droite, une diminution du murmure vésiculaire dans tout le poumon gauche. Pas de râles. Sur un cliché radiologique on voit dans les deux poumons des

opacités à contours flous plus ou moins confluentes, respectant les sommets ; à droite une des opacités est triangulaire, à sommet hilaire. L'électrocardiogramme indique une tachycardie sinusale, avec signes d'hypertrophie auriculaire droite. La recherche de méthémoglobine est négative.

La formule sanguine, le 16 mars, donne :

5.000.000 globules rouges

3.000 leucocytes, dont 50 % de polynucléaires
3 % myélocytes
27 % lymphocytes
9 % grands lymphocytes
1 % monocytes

Le 18 mars, on aura 6.100.000 globules rouges, 150.000 plaquettes, 640 leucocytes dont :

10 % polys
32 % myélocytes
26 % métamyélocytes
22 % lymphocytes
10 % monocytes

Le traitement institué comporte : tente à oxygène, Bristopen, Totapen, Solumédine, Hydrocortisone, transfusions sanguines.

Aucun progrès n'est obtenu. Le malade est confus et agité, il s'épuise et sa cyanose va en s'aggravant.

A 13 heures le 17 mars on fait la trachéotomie : la muqueuse est sèche, l'aspiration ne ramène pas de secrétions. Par la sonde gastrique on retire 350 cc de liquide noirâtre.

Après mise en marche de l'Engström la conscience du

malade s'améliore, et on a quelque espoir : la fièvre tombe, le pouls est régulier, la T.A. stable, le 18 et 19 mars. Cependant la cyanose n'est pas vaincue, et des secrétions hémorragiques s'évacuent par la canule trachéale. Des injections de Kanamycine sont ajoutées au traitement.

L'auscultation des poumons le 19 mars fait entendre : à gauche, une respiration rude au sommet, au tiers moyen un souffle tubaire aux deux temps. Aux deux bases la respiration est très affaiblie.

Une radiographie montre les progrès alarmants des opacités pulmonaires qui confluent dans les deux champs, ne respectant que les sommets.

Du 19 au 24 mars, grâce à la ventilation artificielle permanente (Emgström avec 50 % d'oxygène), à de petites transfusions, à l'antibiothérapie intense, le malade résiste. Mais la température est remontée à 39° et la formule sanguine évolue : la leucopénie avec myélocytose initiale a fait place à une hyperleucocytose avec polynucléose. Les secrétions trachéales sont peu abondantes mais toujours hémorragiques. On y trouve du staphylocoque et du bacille pyocyanique.

Dans la nuit du 24 au 25 mars les signes d'épuisement s'accentuent, et la mort survient le 25 à 9 heures 30.

Les examens biologiques avaient donné les résultats suivants :
Hémocultures négatives
Présence de staphylocoque pathogène dans le prélèvement de gorge fait lors de l'admission.
Réaction de Hirst (grippe) négative le 18 mars
positive le 24 mars pour le

virus grippal B à 1/128, négative pour les souches A et Sendaï.

Réactions sérologiques négatives pour Ornitho-psittacose, Rickettsioses, Leptospiroses, Virus A P C.

Recherche de B.K. négative

Electrophorèse du sérum sanguin normale. Immuno-électrophorèse : absence de déficit en immunoglobulines.

Urée sanguine normale.

Vérification anatomique

Epanchement pleural séro hématique bilatéral (250 cc. à droite, 150 cc. à gauche)

La muqueuse trachéale est rouge foncé.

Les poumons sont lourds (poids supérieurs à 1 Kg), ne flottent pas, ne crépitent pas. A leur surface la plèvre viscérale porte de nombreuses taches blanchâtres ombiliquées d'aspect varioliforme ; leur diamètre varie de 2 mm. à 1 cm. On constate en les incisant que ces taches correspondent à des micro-abcès de la région corticale des poumons.

A la coupe le tissu pulmonaire apparait d'un rouge violacé très foncé, principalement aux bases, et laisse sourdre un liquide hémorragique. Les poumons sont truffés de petites cavités de tailles diverses, remplies d'un liquide brunâtre, plus nombreuses à gauche qu'à droite.

Le doigt traverse aisément le tissu pulmonaire densifié.

On trouve dans les bronches du pus et du sang.

Les branches lobaires inférieures de l'artère pulmonaire contiennent des caillots emboliques. Il existe un infarctus constitué des deux lobes inférieurs.

Le coeur est macroscopiquement normal.

La rate pèse 140 gr., le foie 1.890 gr. il est congestif.

Les surrénales sont normales. Le pancréas est normal.

La muqueuse de l'estomac porte plusieurs érosions et exulcérations aigues. Les premières anses jéjunales sont congestionnées.

Les reins pèsent 230 et 245 gr., ils sont congestifs.

Le cerveau a un aspect normal.

Les veines des membres inférieurs n'ont pas été explorées.

Examens histologiques

Poumons :

- Volumineux infarctus hémorragique et nécrotique à centre pseudokystique. Thromboses vasculaires fibrineuses à la base de l'infarctus.
- Multiples foyers de bronchopneumonie très nécrotiques comportant un exsudat de polynucléaires peu abondant et des hémorragies. Certains de ces foyers sont très circonscrits.
- Présence de quelques thromboses vasculaires fibrineuses avec nécrose de la paroi des vaisseaux au contact des foyers de bronchopneumonie.
- Exsudat fibrineux et fibrinoleucocytaire de la plèvre.
- Assez nombreuses bulles d'emphysème.
- Une bronche volumineuse montre une métaplasie malpighienne de son revêtement et contient de très nombreux polynucléaires. Les bronches de plus petit calibre ont un revêtement cylindrique. La plupart d'entre elles présentent une rupture partielle par nécrose complète de leurs parois.
- En dehors des foyers bronchopneumoniques, le poumon

montre des lésions d'alvéolite hémorragique, fibrineuse ou fibrino-leucocytaire.

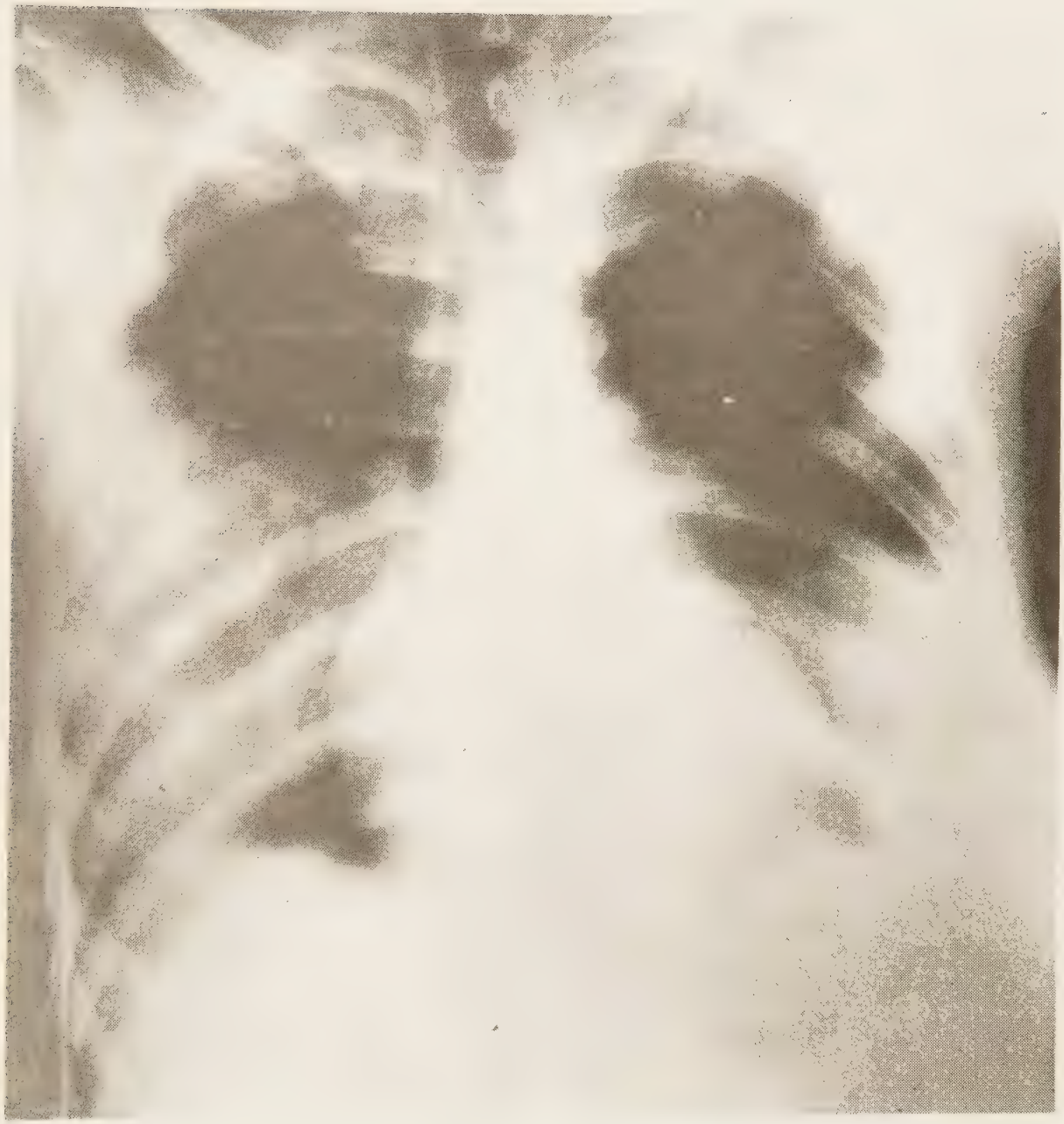
- Il n'y a pas de membranes hyalines sur les deux prélèvements.

Foie : congestion et stéatose centro-lobulaire.

Surrénales : vidange sub-totale.

Reins, thyroïde, myocarde, hypophyse normaux.

Rate septique.



RADIO PULMONAIRE DE Mr G.. F.
(le 16-3-69)

OBSERVATION III

Madame D...., 22 ans, est adressée dans notre service le 30 décembre 1969. Elle est malade depuis une semaine, et n'a aucun antécédent respiratoire. Il y trois semaines, elle a accouché normalement, à terme, sans incident particulier.

Le 23 décembre, elle a été prise de fièvre et courbatures. Le 27 est apparue une dyspnée progressivement croissante. La malade a reçu sans résultat des antibiotiques et de l'hydrocortisone.

Le 29 décembre, devant l'accentuation des signes, elle est hospitalisée dans le service de pneumologie de Saint-Lô, où l'on observe une dyspnée à prédominance expiratoire (45 p. min.), de la cyanose, et du ballonnement abdominal. La température est à 39°, le pouls à 140. Une perfusion contenant 300 milligrammes d'hydrocortisone n'apporte aucune amélioration. Peu après se produit une crise d'oedème pulmonaire avec gros râles sous-crépitants diffus.

La malade est alors trachéotomisée et dirigée dans notre service. Pendant son transport en ambulance, l'oxygène est administré sans arrêt.

Le tableau clinique à son arrivée est de la plus haute gravité : polypnée pénible à 45 p. minute, battement des ailes du nez, cyanose des extrémités, sueurs profuses. Le pouls cependant est à 96, régulier, la tension artérielle est bonne.

L'auscultation montre la diminution de la respiration des deux cotés surtout aux bases, et des râles disséminés dans les champs (ronchus et quelques sous-crépitants).

La radiographie montre à droite une opacité étendue autour du hile, à bords flous, et une opacité de la base gauche. Les sommets sont clairs.

La formule sanguine est la suivante :

globules rouges : 4.800.000

leucocytes : 1.400 dont

24 % de polynucléaires neutrophiles

48 % de myélocytes

24 % de méta-myélocytes

4 % de lymphocytes

La ventilation par l'appareil d'Engström (5 litres d'air + 5 litres d'oxygène) ne fait pas rétrocéder la cyanose, et la malade suit très mal l'appareil. Le traitement comporte : Keflin, Hydrocortisone, et petites transfusions de sang frais.

Le soir du 30 décembre la fièvre atteint 40°1, la détresse respiratoire reste la même, la tension artérielle commence à baisser. La mort survient dans la nuit, à 4 heures, dans un collapsus irréversible. La maladie, depuis le début de la dyspnée, a duré cinq jours.

La réaction de Hirst, pratiquée le 30 décembre, était négative.

L'électrophorèse des protéines sanguines a montré une augmentation des globulines 1 (15 %) et 2 (19 %).

Vérification anatomique

Dans la trachée et les bronches on trouve des sécrétions muco-purulentes. La muqueuse trachéale est rouge foncé.

Dans la cavité pleurale gauche, 100 cc de liquide citrin.

La plèvre est épaissie et recouverte d'un enduit fibrineux. A la face postérieure elle présente plusieurs petits nodules blanchâtres ombiliquées, varioliformes, de taille variée.

Les poumons sont lourds et compacts, ils ne flottent pas. Le droit pèse 1180 gr. le gauche 1050 gr.

A la coupe, les poumons ont perdu toute élasticité ; ils se laissent perforer au doigt. La couleur est rouge violacé très foncé. On observe des zones franchement hémorragiques et des micro-abcès.

L'estomac contient un liquide hémorragique noirâtre, sa muqueuse porte près de l'antre plusieurs ulcérations aigues. Les viscères abdominaux sont congestionnés.

Examens histologiques

Poumons :

- Bronchopneumonie disséminée en foyers de petite taille. Ces foyers sont nécrotiques, comportant peu de polynucléaires. Ils sont souvent centrés par une colonie microbienne. Leurs limites sont nettes. Certains sont hémorragiques. Quelques foyers sous pleuraux volumineux sont ouverts dans la cavité pleurale.
- Au voisinage des zones bronchopneumoniques, le poumon présente une alvéolite oedémateuse avec congestion des capillaires des cloisons alvéolaires et exsudat leucocytaire minime.
- De nombreuses alvéoles sont bordés par des membranes hyalines.
- Toutes les bronches ont perdu leur revêtement. La plupart montrent une nécrose complète de leur paroi.

Vaisseaux :

- Les artères de moyen et petit calibre, situées au contact des foyers bronchopneumoniques, montrent une nécrose exentrique de leurs parois avec thrombose fibrineuse en regard de la zone nécrosée. Cette zone est toujours celle qui est en contact avec le foyer de bronchopneumonie. Certains vaisseaux sont englobés dans les foyers bronchopneumoniques nécrosants et présentent des ruptures.

La plèvre est le siège d'un exsudat fibrineux contenant peu de polynucléaires.

Surrénales : vidange avec congestion pré-hémorragique.

Rate septique.

Foie : stase centro lobulaire modérée.

Pancréas, thyroïde, reins, myocarde normaux.

Utérus post gravide.

OBSERVATION IV

Madame H....s, 32 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, est prise le 19 mai 1969 d'un malaise général avec douleurs sous-maxillaires. Le lendemain 20 mai son médecin lui trouve une température à 39°5 et fait le diagnostic de grippe avec angine. Il prescrit de la Vulcacycline. La fièvre persiste les jours suivants, le 22 mai elle est à 41°. A l'auscultation des poumons on entend rien d'anormal.

Le lendemain, dans l'après midi, la malade éprouve un point de côté à droite pendant deux à trois heures. Elle n'est pas dyspnéique. La température est à 38°5. Les nuits du 24 au 25 mai et du 25 au 26 sont agitées. Le matin du 26 mai la fièvre remonte à 40°1 et les lèvres sont cyanosées. L'auscultaiton est encore négative, mais le médecin parle de grippe toxique et fait hospitaliser madame H.... à Coutances, dans un état devenu impressionnant.

On voit apparaitre alors un souffle de type tubaire à la base droite et la radiographie des poumons montre une image de condensation étendue du poumon droit, respectant le sommet, et des opacités moins étendues à la partie moyenne du poumon gauche.On renforce alors le traitement antibiotique Pénicilline (20 millions) Colimycine (2 millions), Céporine, auquel on ajoute des inhalations d'oxygène, de l'Hydrocortisone (600 milligrammes) et de l'Heptamyl.

Mais l'état de la malade continue à s'aggraver. Le 28 mai l'insuffisance respiratoire est à son maximum, et la malade est transférée à l'hôpital de Caen en ambulance

sous oxygénothérapie constante au masque. Elle arrive vers minuit, en état de détresse respiratoire et très cyanosée. On ne peut reculer la trachéotomie : il y a dans la trachée et les bronches d'assez abondantes secrétions, mais l'aspiration n'apporte qu'un soulagement insignifiant et on doit brancher l'appareil d'Engström (air 5 litres + oxygène 5 litres).

Bien que la malade continue ses efforts respiratoires indifférents au rythme de l'appareil, avec un battement intense des ailes du nez, que la cyanose ne disparaisse pas des lèvres et des ongles, et que la malade reste très fatiguée et angoissée, le bénéfice de la trachéotomie et de l'oxygénothérapie est certain.

Pendant plusieurs jours l'état général va sembler s'améliorer, l'alimentation est possible, la diurèse est bonne, et l'espoir d'une guérison ne parait pas chimérique. Le traitement consiste en perfusions de Bristopen, Gentalline, injections de Soludécadron, et transfusions de sang.

Le 2 juin, la température est à 37°3, la malade est calme et énergique, elle s'alimente assez bien. Mais une radiographie montre que les zones de condensation s'étendent, en respectant toujours les sommets.

Le 4 juin, la fièvre remonte et la cyanose s'accentue de nouveau. La respiration ne s'entend plus aux bases. Une tachycardie permanente s'installe. De jour en jour l'épuisement devient plus évident, et la mort survient le 10 juin dans le collapsus. La maladie a duré 21 jours.

Les résultats des examens de laboratoire ont été les suivants :
Hémocultures négatives.

Examens bactériologiques de la gorge et des crachats : Staphylocoques et Protéus.
Réaction de Hirst (grippe) positive avec la souche B le 29 mai (à 1/160) et le 6 juin (à 1/160)
Urée sanguine : 0,32
La formule sanguine n'a pas été connue dans les premiers jours de la maladie. Après l'hospitalisation dans notre service, le 29 mai (10ème jour de la maladie), elle indiquait :

Globules rouges : 4.500.000

Leucocytes : 15.000 dont 94 % de polynucléaires neutrophiles

2 % de myélocytes

4 % de lymphocytes.

Vérification anatomique.

Epanchement séro-hémorragique dans les deux plèvres (200 cc environ).

Poumons lourds, densifiés, de consistance très anormalement ferme. A la face antérieure du lobe moyen du poumon droit, cavité recouverte d'une membrane blanchâtre.

Les poumons se laissent couper comme un foie. Les tranches sont compactes, d'un rouge très foncé. Il n'y a pas d'abcès dans le parenchyme.

La dissection des branches de l'artère pulmonaire ne fait rencontrer aucune thrombose.

Le coeur est de volume normal. Dans la cavité ventriculaire gauche, on voit quelques suffusions sanguines et des points purpuriques sur le septum et les piliers. Du côté droit, un voile fibrineux tapisse l'infundibulum de l'artère pulmonaire.

L'estomac, et l'intestin, sont remplis d'un liquide noirâtre.

Le foie est augmenté de volume.

Les autres viscères ne présentent pas d'anomalies.

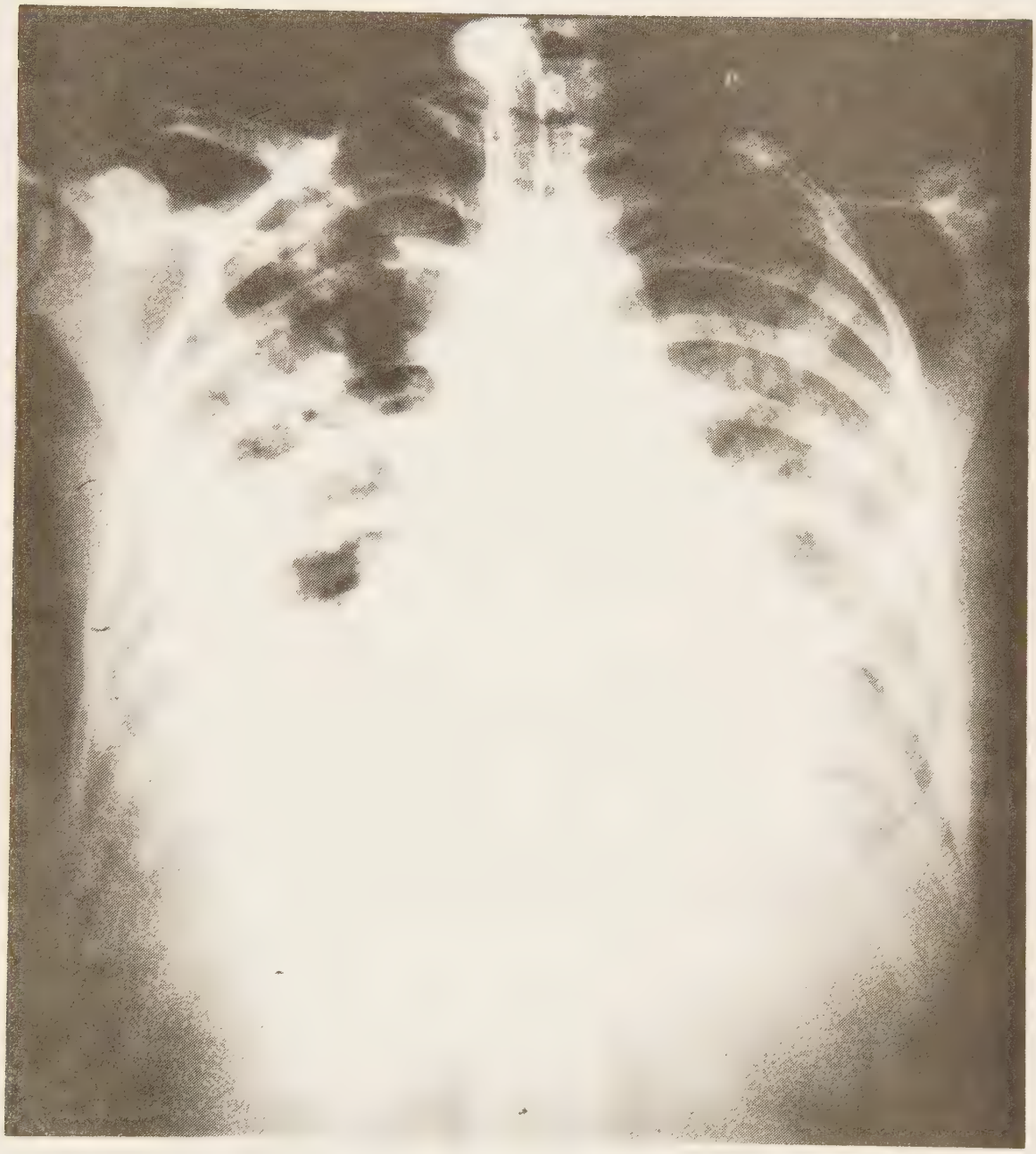
Examens histologiques.

Poumons :

- Fibrose des cloisons inter-alvéolaires et de certaines alvéoles avec persistance de quelques revêtements alvéolaires ou bronchiolaires. Ces zones de fibrose sont d'aspect méta-bronchopneumonique, correspondant à une nécrose incomplète du parenchyme pulmonaire.
- Bronchopneumonie pré-suppurative ou suppurée en multiples foyers disséminés, mal circonscrits, sans aspect infarctoïde.
- Thromboses vasculaires peu nombreuses, certaines organisées fibreuses, d'autres fibrineuses récentes. Ces thromboses siègent dans de petites branches de l'artère pulmonaire.
- Nombreuses membranes hyalines.
- Assez nombreuses zones d'apoplexie pulmonaire avec alvéolite hémorragique, sans nécrose de la paroi bronchique.
- Epaississement fibreux de la plèvre.

Myocarde :

- Pas d'anomalies histologiques. Discrètes suffusions hémorragiques sous-endocardiques. On trouve un épaissement fibreux de l'endocarde.



RADIO PULMONAIRE DE Mme H... S.
(le 29-5-69)

OBSERVATION V

Cette dernière observation, bien que différente des quatre précédentes par son tableau clinique et le terrain sur lequel la grippe survient, s'en rapproche par son extrême gravité.
C'est un exemple d'oedème pulmonaire aigu grippal.

Un mardi de décembre 1957, nous recevons au pavillon des Contagieux une jeune femme enceinte de huit mois et demi, dyspnéique et cyanosée. Elle est malade depuis le vendredi précédent. Les signes pharyngo-trachéaux puis broncho-pulmonaires ont été ceux de la "grippe asiatique" qui sévit cette année. Elle a reçu chez elle des injections de Pénicilline. Son état a été en s'aggravant ; et dans la nuit qui précède son hospitalisation elle a eu par intermittences une gêne respiratoire inquiétant son entourage.

A son entrée, l'état est impressionnant : orthopnée, cyanose intense des extrémités, pouls petit. La malade est mise aussitôt sous la tente à oxygène et reçoit des toni-cardiaques. La cyanose n'est que peu modifiée ; elle passe du violet noir au violet. Les lèvres et les oreilles sont très cyanosées ainsi que les ongles. Le visage est cependant pâle.

Devant cette inefficacité de l'oxygénothérapie, on pratique une saignée. D'ailleurs, l'auscultation fait entendre des râles d'oedème pulmonaire dans les deux champs et le diagnostic d'oedème pulmonaire grippal est celui porté. Mais la saignée n'apporte aucun soulagement.

C'est alors que commence, hélas !, le travail de l'accouchement qui menaçait depuis le milieu de la journée. A la gêne respiratoire intense et permanente, à l'angoisse croissante de la malade, viennent s'ajouter toutes les cinq minutes la souffrance des contractions utérines. Le tableau est dramatique.

Nous décidons de pratiquer une trachéotomie. A l'ouverture de la trachée, un flot de liquide et de spume rosée sort, et l'aspiration en ramène davantage encore, puis des secrétions beaucoup plus épaisses qui viennent difficilement.

Mais contrairement à notre espoir la cyanose n'est que très peu modifiée par la trachéotomie. La malade continue à lutter avec une intense énergie pour sa respiration. La polypnée persiste. L'air entre et sort sans difficulté par la canule. Les signes d'auscultation ont beaucoup diminué. Mais les lèvres, les oreilles, les ongles restent violet foncé.

Nous essayons alors une perfusion intraveineuse d'A.C.T.H. Mais c'est le moment où les contractions utérines s'intensifient, et épuisent la malade qui lutte désespérément. La dilatation est quasi-complète et l'on guette l'accouchement, lorsque la malade vomit un liquide noir abondant et meurt en quelques minutes.

ETUDE CLINIQUE

Un fait est frappant et inexpliqué : ces formes asphyxiantes de grippe touchent avec prédilection les adolescents et les adultes jeunes, et, dans la plupart des cas il s'agit de sujets en pleine santé apparente, sans antécédents respiratoires ni cardiaques, sans tares préexistantes. Déjà cette particularité avait attiré l'attention des observateurs anciens : la grande pandémie grippale de 1918, dite espagnole, s'est caractérisée par sa morbidité et sa mortalité, atteignant surtout les populations de jeunes : les observations, rapportées par Caussade et Tardieu dans la séance du 18 juillet 1919 de la société médicale des hopitaux de Paris, concernent des malades de 15 et 19 ans. Siredey disait que la grippe maligne "frappait surtout des sujets jeunes, vigoureux, sans tares appréciables et quelques exemples tendraient à prouver que c'est pour eux qu'elle réserve sa malignité". Plus près de nous l'épidémie de grippe asiatique, qui a sévi dans le monde en 1957-1958, a confirmé le fait : Melle Thibon dans sa thèse rapporte l'observation d'une grippe toxique mortelle chez une jeune fille de 15 ans. Les malades de Perrier, Hausser, Paccaud ont respectivement 18 et 19 ans. Sur les 103 cas de grippe mortelle étudiés par Hers et ses collaborateurs, 40 cas intéressent des adolescents et des adultes jeunes. Enfin les observations que nous rapportons concernent des malades de 18,19, 22 et 32 ans, tous sujets indemnes jusqu'alors de lésions pulmonaires ou cardiaques et en pleine santé apparente. Par contre les patients de Louria sont des malades aux antécédents cardio-

pulmonaires.

Les manifestaitons cliniques apparaissent de façon brusque. Le sujet est pris d'un malaise plus ou moins accusé, accompagné de frissons, de céphalées, de douleurs diffuses, qui varient de la simple courbature à la myalgie intense. La température s'éléve en quelques heures pour atteindre 38° à 40° et s'y maintenir. L'asthénie est intense, à la fois physique et psychique. Mais en regard de ce syndrome général et nerveux de la grippe commune, la gêne respiratoire, présente très tôt après le début de la maladie, va prendre le pas sur les autres signes. Si le catarrhe oculo nasal, la douleur pharyngée, la toux fréquente, pénible et sèche font partie du tableau inaugural de la maladie, c'est sur la dyspnée et la cyanose qu'il convient d'insister, car elles vont traduire très vite la gravité de la pneumopathie grippale primitive. Tandis que la température persiste ou s'élève encore, que le pouls s'accélère, les signes fonctionnels respiratoires vont en s'aggravant. Si dans certains cas, la dyspnée apparait au décours d'un épisode douloureux thoracique évoquant un infarctus pulmonaire, elle est de toute manière présente et attire l'attention le deuxième ou le troisième jour de la maladie, parfois même dans les premières 24 heures ; ceci est d'un intérêt capital car les pneumopathies de surinfection n'apparaissent guère avant le 4ème et le plus souvent même le 8ème jour. Cette dyspnée, outre sa précocité, se signale par différents caractères : il s'agit d'une polypnée comprise entre 40 et 60 mouvements par minute. Le rythme respiratoire est régulier, le temps inspiratoire égale le temps expiratoire, mais fréquemment on observe un battement des ailes du nez et une tendance au

rejet de la tête en arrière lors de chaque inspiration. Le malade assoiffé d'air est anxieux, inerte dans son lit, couché sur le dos, sans orthopnée et à la dyspnée s'associe toujours et rapidement de la cyanose. C'est très vite, et de toute évidence, un tableau de détresse respiratoire. La cyanose revêt un caractère particulier, elle est dite polychrome, donnant un visage congestionné, rouge foncé, avec des oreilles et des lèvres bleuâtres, tandis que les extrémités sont froides et les ongles colorés en violet noir. La toux est pénible, mais rare et sèche. L'expectoration demeure inéxistante. L'adynamie est extrème et très rapidement se trouve constitué un état asphyxique alarmant, qui impose l'hospitalisation.

Chez ces grippés qui, malgré la dyspnée, supportent le décubitus, la pauvreté des signes physiques s'oppose à l'altération dramatique de l'état général. L'examen du thorax montre une sonorité normale ou légèrement diminuée. Une atténuation du murmure vésiculaire, dans une partie très étendue des deux poumons, est le seul signe d'auscultation constant. Un souffle tubaire peut être entendu d'un côté. Il n'y a pas de râles, à moins d'oedème pulmonaire. L'auscultaiton cardiaque révèle une tachycardie régulière sans signes de défaillance.

Cette pauvreté des signes d'examen est signalée par tous les auteurs. Gouget disait : "certains malades asphyxient presque sans signes physiques", tandis que Caussade et Tardieu rapportaient l'observation d'une jeune fille de 20 ans morte en cinq jours par asphyxie progressive et collapsus terminal, "sans la moindre expectoration et sans le moindre râle à l'auscultation".

L'intensité de la dyspnée et de la cyanose est donc le trait clinique le plus frappant chez ces malades, qui sont exempts d'oedème aigu du poumon d'une part et de surinfection bactérienne d'autre part : (pas de râles à l'auscultation, expectoration nulle). L'importance de la détresse respiratoire a étonné tous les observateurs. Ce tableau évoque, d'après Moreau, celui d'une granulie, ou fait penser à l'existence d'un véritable bloc alvéolo capillaire pour Coury. Tous insistent sur la cyanose invincible qui persiste malgré l'oxygénation la mieux conduite.

Par contre la radiographie contraste avec la pauvreté de l'examen clinique, et montre bien l'importance et la diffusion des lésions. Sur les clichés les poumons sont remplis d'opacités à contours flous, cotonneuses, bilatérales, ne respectant que les sommets. De telles images font penser, tantôt à un oedème aigu du poumon (mais le contexte clinique le renie), tantôt à de multiples infarctus pulmonaires, tantôt aux images rencontrées dans certaines grandes asystolies. En aucun cas, il n'existe de signes francs de condensation pneumonique, il n'y a pas d'images d'abcès, les culs sacs pleuraux sont libres, les contours de la silhouette cardiaque sont normaux.

Les examens complémentaires, pratiqués à cette période d'asphyxie sévère, s'avèrent intéressants dans trois domaines particuliers : l'hémogramme, l'examen des crachats, les gaz du sang.

La numération formule sanguine révèle une leucopénie souvent très marquée : 2.000 globules blancs par mm3 ou moins. Chez nos malades, nous avons constaté l'existence

d'une myélocytose exceptionnellement importante, pouvant représenter 40 % à 50 % des globules blancs, tandis que le taux des polynucléaires neutrophiles est effondré. Nous y reviendrons. La ponction de moëlle s'avère normale et même riche. Il n'y a pas d'anémie.

La quasi absence d'expectoration empêche souvent de faire l'examen des crachats dans des conditions satisfaisantes, les prélèvements de gorge ne montrent qu'une flore bactérienne saprophyte, sans germes pathogènes. C'est à partir de lavages de gorge qu'on peut mettre en évidence le virus grippal sur les cultures appropriées.

Enfin l'examen des gaz du sang montre une désaturation en oxygène et une hypercapnie qui confirment l'insuffisance respiratoire évidente.

Les autres examens complémentaires se signalent par leur négativité. Les hémocultures sont stériles, ainsi que la recherche du bacille de Koch à partir des tubages gastriques et des secrétions trachéales lorsqu'elles existent. L'ionogramme sanguin est normal, l'azotémie un peu élevée, les urines sont souvent albumineuses. Il n'existait pas chez nos malades d'agammaglobulinémie, ni d'altérations des fonctions hépatiques. L'E.C.G. montre un rythme sinusal avec une onde P de type pulmonaire. La réaction de Hirst grippe n'est pas toujours démonstrative en raison de l'évolution accélérée de la maladie.

L'évolution, en effet, apparait implacable en dépit de toute thérapeutique. La dyspnée, la cyanose ne sont supprimées ni par l'oxygène, ni par la trachéotomie et la ventilation artificielle. Il semble que le tissu pulmonaire, dans une trop grande étendue, soit devenu impropre à la respiration. Très rapidement, en deux ou trois jours,

l'adynamie s'exagère, l'inconscience peut apparaitre sans aucun signe méningé, et la mort survient dans le collapsus cardio vasculaire et l'asphyxie. Dans certains cas cependant l'évolution a pu se prolonger une à deux semaines, certains malades résistent à l'asphyxie des premiers jours, mais succombent secondairement à ses complications : l'infection bactérienne se surajoute fatalement à la grippe et aggrave les lésions pulmonaires préexistantes. La toux devient alors grasse et productive ; l'expectoration, d'abondance croissante, est mucopurulente et hémorragique, l'examen bactériologique des secrétions bronchiques révèle de nombreux germes pathogènes dont le staphylocoque doré est le plus communément rencontré actuellement. A cette période, la leucopénie fait place à une hyperleucocytose ou prédominent les polynucléaires neutrophiles, tandis que les signes radiologiques se modifient : apparition d'images d'abcès pulmonaires, de foyers de bronchopneumonie, de réactions pleurales. Les lésions réduisent de plus en plus le parenchyme pulmonaire fonctionnel. Tôt ou tard survient le collapsus cardiovasculaire terminal.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans la grippe habituelle, la localisation caractéristique est l'atteinte des voies aériennes supérieures. C'est une atteinte diffuse des muqueuses du larynx, de la trachée et des bronches. La muqueuse peut être hyperhémiée, oedématiée, tachetée d'un piqueté purpurique, ou parfois de nappes hémorragiques. Des ulcérations superficielles recouvertes d'un enduit muqueux ou muco-hémorragique ne sont pas rares. Les lésions histologiques sont connues par quelques examens biopsiques. Il s'agit d'une desquamation épithéliale irrégulière, associée à des foyers de métaplasie transitionnelle. Les cellules ciliées de la couche épithéliale superficielle sont les plus lésées. Elles s'oedématient, subissent un gonflement, une fragmentation, une picnose cellulaire et une vacuolisation. Les cils perdent leur fonction, l'activité secrétoire de la cellule est nulle ; les cellules dégénèrent et desquament dans la lumière. Cet aspect cytologique parait suffisamment caractéristique, à certains auteurs, pour autoriser un diagnostic de maladie virale sur un frottis. La nécrose du revêtement épithélial met à nu la couche basale germinative, qui dans le cas d'infection virale pure, est toujours respectée, mais qui devient la proie facile des surinfections bactériennes. A ces lésions, s'ajoutent la congestion, l'oedème des muqueuses, une infiltration inflammatoire presque exclusivement faite de lymphocytes avec quelques rares polynucléaires et de très rares plasmocytes. La régénération épithéliale est très précoce, au 4ème, 6ème jour on voit se former un épithélium de

transition à 3 ou 4 couches de cellules polyédriques. Cet épithélium fera place à un épithélium cyclindrique, hyperplasique où des cellules incomplétement différentiées peuvent persister longtemps. La réparation sera complète le vingtième jour en l'absence de complications.

Dans les grandes pandémies, les cas mortels ne sont pas rares et ont permis une connaissance assez précise des lésions anatomo-pathologiques déjà décrites par Winternitz en 1918, Opié en 1928... Celles-ci affectent alors de façon diffuse tout l'arbre aérien.

Dans la pneumopathie grippale asphyxiante, les lésions anatomiques des poumons sont différentes des lésions classiques observées dans les pneumopathies bactériennes. Certains auteurs, s'appuyant sur des cas indiscutables dans lesquels le virus grippal avait été isolé à partir des lésions pulmonaires, ont établi les caractères distinctifs. Alors que la lésion caractéristique d'une pneumonie franche à la période d'état est l'alvéolite fibrino leucocytaire et que les bronchopneumonies microbiennes produisent une alvéolite diffuse et des foyers de suppuration, (micro-abcès péribronchiques), la lésion de la pneumopathie grippale primitive est une alvéolite séro hémorragique, donnant aux poumons l'aspect d'infarcissements pulmonaires ainsi que l'a écrit R. MOREAU.

Macroscopiquement les poumons sont lourds, massifs, pesant quatre à six fois leur poids normal. Ils sont rouge foncé, siège d'une congesiton intense plus particulièrement marquée aux bases. La plèvre est tachetée d'éléments

de couleur brillante, de taches brunâtres plus grandes, dues à l'accumulation de liquide sanglant sous pleural. Ces poumons sont fermes, ils ont perdu leur élasticité, ils ne crépitent pas et ne flottent pas. A la coupe : des aires violettes ou pourpres couvrent les 2/3 inférieurs, réalisant de véritables infarctus pulmonaires. A la pression s'écoule une sérosité sanglante. Au niveau du larynx, de la trachée et des bronches, les muqueuses apparaissent considérablement hyperhémiées. De larges ulcérations y sont partout visibles, recouvertes parfois de fausses membranes à allure diphtérique.

Histologiquement : au niveau des bronchioles, l'épithélium est largement abrasé, parfois en métaplasie malpighienne ; de gros nodules inflammatoires, formés de cellules mononuclées, infiltrent leur paroi. Dans le parenchyme, la réaction inflammatoire prédomine dans le tissu interstitiel ; elle est faite d'éléments mononuclés, qui infiltrent les septa lobulaires. Les capillaires sont hyperhèmiés et on voit souvent une nécrose des cloisons alvéolaires. Dans les alvéoles on trouve un exsudat purement oedémateux, comportant d'assez nombreuses membranes hyalines (P.A.S. positives). Cet exsudat est presque acellulaire, seuls quelques macrophages sont présents, les polynucléaires neutrophiles sont rares, voire absents. Enfin fréquemment on note des hémorragies intra-alvéolaires, réalisant des zones d'infarcissement ou d'apoplèxie.

En fait, dans la plupart de ces grippes malignes, les surinfections microbiennes sont présentes. Dès que l'évolution dépasse trois ou quatre jours, la surinfection est inévitable. Des lésions de bronchopneumonie très nécrosante et des abcès viennent alors s'ajouter à l'alvéolite

hémorragique de la grippe. Cette superposition des deux processus anatomiques a été notée et ainsi interprétée par divers auteurs.

En regard de ces constatations anatomo-pathologiques, il parait intéressant de citer la description que donnait en 1918 ASKANASY :

"..... Le larynx peut être relativement peu modifié, mais il participe parfois à cette inflammation intense constatée dans la trachée et le système bronchique qui parait souvent un peu dilaté. La muqueuse de ces organes présente une teinte rouge brunâtre foncé, bien plus vive qu'on ne la trouve dans d'autres processus inflammatoires. Souvent, tout l'arbre respiratoire est rempli d'un liquide spumeux hémorragique. Après avoir enlevé celui-ci et les dépôts de muco pus épais qui recouvrent la muqueuse, il faut examiner si l'on a affaire à un simple catarrhe intense ou à une trachéo-bronchite diphtérique ou plutôt diphtéroide... Ce qui est remarquable dans cette trachéo-bronchite nécrosante, c'est la foule des microbes qui pullulent dans les zones nécrosées, et souvent aussi la faible réaction leucocytaire dans la muqueuse... Quant aux poumons eux-mêmes, ils ont toujours été trouvés atteints, dans les 136 cas examinés, d'une façon en principe analogue, car il existait constamment une broncho-pneumonie hémorragique avec confluence des foyers rouge foncé, voire rouge noir. L'affection était à peu près bilatérale. L'image variait un peu grâce à une particularité secondaire qui s'imposait à l'observateur attentif : on remarquait déjà, sous la surface de la plèvre, des foyers clairs, solitaires ou multiples et alternant avec des zones rouge foncé. Ces parties blanchâtres n'étaient pas en hépatisation

grise, mais c'était des zones nécrosées intéressant tantôt la région pleurale seule, tantôt des domaines circonscrits des poumons. Ces zones nécrosées fourmillaient de microbes de nature variée. Il peut s'y former rapidement des abcès, mais on y trouve parfois la réaction leucocytaire plutôt retardée. Dans certains cas, ces foyers donnent lieu à une pleurésie hémorragique ou a un empyème para-pneumonique". .

Dans nos observations, la lésion qui domine est une bronchopneumonie en foyers disséminés dans les deux poumons. Cette bronchopneumonie est inhabituelle : les foyers sont très nécrotiques et bien circonscrits. L'exsudat de polynucléaires qu'ils contiennent est assez pauvre et est très mêlé de globules rouges. On y trouve de nombreuses colonies microbiennes. (Photo N° 1).

L'évolutivité de cette lésion nécrotique est bien mise en évidence par les lésions vasculaires de voisinage : les vaisseaux de moyen et petit calibre présentent une nécrose acidophile sur la portion de leur circonférence qui est au contact des foyers bronchopneumoniques. Cette nécrose pariétale est souvent mais non toujours, recouverte d'une thrombose fibrineuse qui parait donc secondaire à la lésion nécrotique, (Photo N° 2).
Les foyers bronchopneumoniques s'étendent également vers la plèvre et se rompent, formant des cratères. Il est probable qu'une de ces ruptures soit à l'origine du pneumothorax de l'observation N° 1 (Photo N° 3).

Les bronches présentent des lésions intenses, aussi bien dans les foyers bronchopneumoniques qu'en dehors d'eux. Dans les observations 1, 3, 4, leurs parois sont entièrement

ou presque entièrement nécrosées et rompues, (photo N°4). Dans l'observation N° 2, où cette lésion n'est pas systématique et totale, il existe une métaplasie malpighienne partielle d'une bronche volumineuse, (Photo N° 5). Ce fait, survenant chez un malade jeune sans antécédents bronchitiques, est inhabituel. Il a été signalé dans la grippe par Franz et collaborateurs.

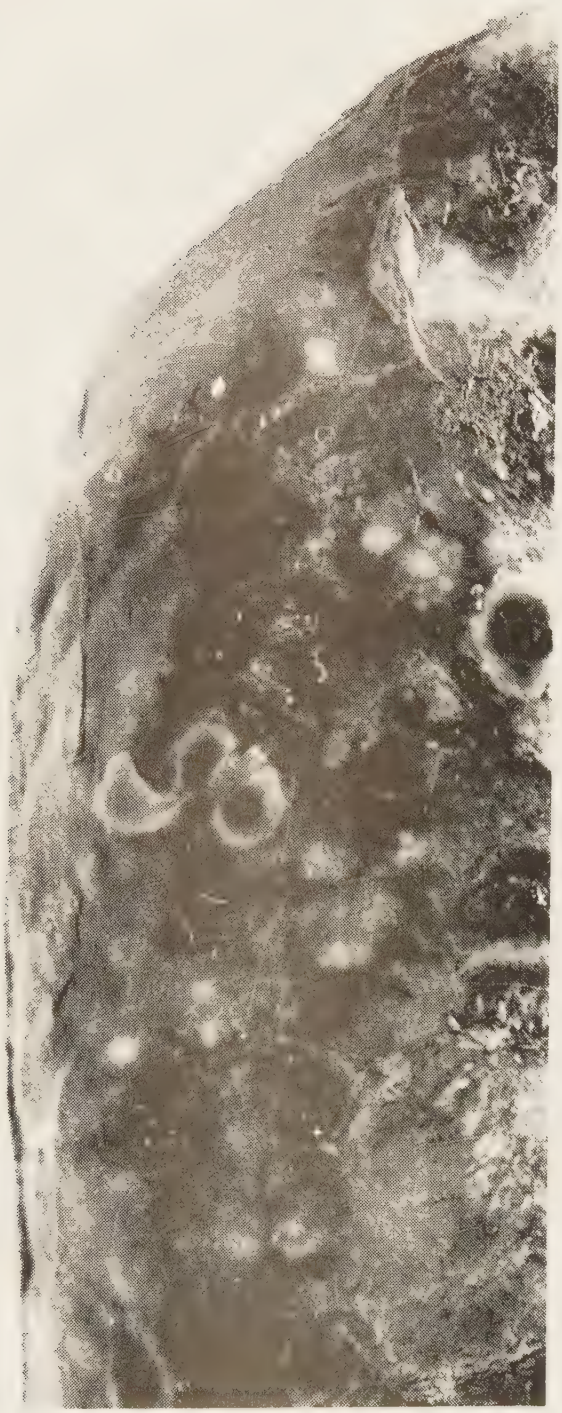
En dehors des foyers de bronchopneumonie, on trouve des alvéolites séro-hémorragiques dans les observations 1, 3 et 4 (photo N° 6) fibrino-hémorragiques dans l'observation N° 2. Cette observation est en outre particulière par l'existence d'un infarctus pulmonaire embolique dont l'étiologie n'a pu être déterminée.

On observe, dans les observations 1, 3 et 4, des membranes hyalines, acellulaires, garnissant les parois des alvéoles, (photo N° 7), il est difficile de dire si la formation de ces membranes attribuée à la sérosité exsudée a pu être favorisée dans certains cas par l'oxygénation intensive à laquelle ont été soumis les malades.

Deux interprétations nous semblent possibles pour expliquer le caractère particulièrement nécrotique, hémorragique, et pauvre en polynucléaires de la bronchopneumonie : 1°) il s'agirait d'une lésion grippale primitive, secondairement et accessoirement surinfectée. 2°) Il s'agirait d'une bronchopneumonie à germes pyogènes, favorisée par les lésions bronchiques et alvéolaires de la grippe, et évoluant d'une façon particulière en raison de la rareté des polynucléaires neutrophiles. Elle a des points communs, en effet, histologiquement avec les pneumopathies des agranulocytoses et des leucémies.

ABCES PULMONAIRE (Figure 1)

THROMBOSE VASCULAIRE (Figure 2)



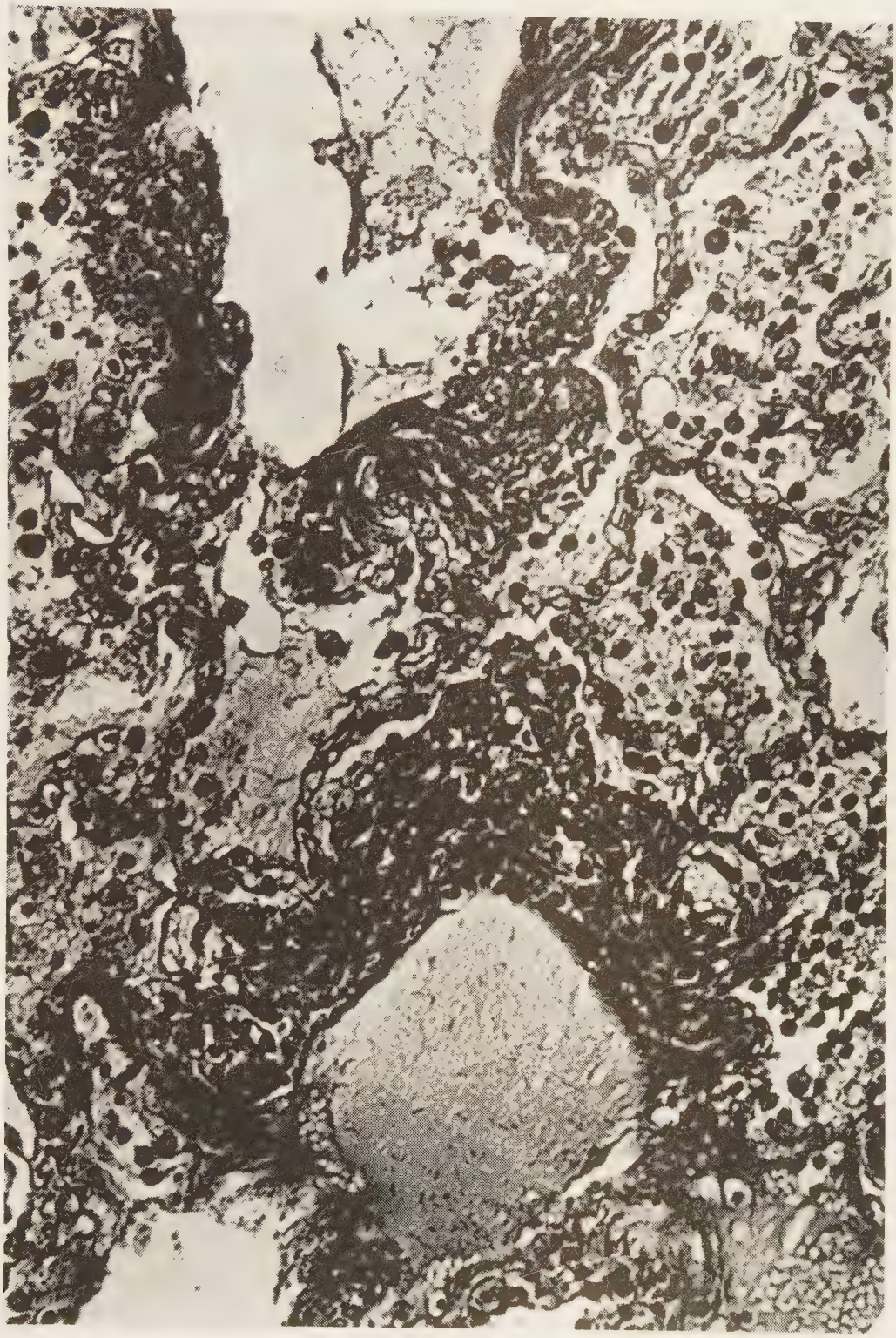
ABCES à la surface de la PLEVRE (Figure 3)

ASPECT MACROSCOPIQUE
de la coupe pulmonaire
(Figure 3 bis)

METAPLASIE MALPIGHIENNE D'UNE BRONCHE

(Figure 5)

ALVEOLITE SERO HEMORRAGIQUE
(Figure 6)



MEMBRANES HYALINES (Figure 7)

LA FORMULE SANGUINE

La formule sanguine des malades que nous avons eu l'occasion d'observer et qui sont décédés de cette pneumopathie grippale asphyxiante mérite une mention spéciale.

Au cours des cinq premiers jours de la maladie, l'examen de sang nous a montré une leucopénie franche : 2.000 globules blancs par mm3 et moins. Cela est bien connu dans la grippe, mais en outre il existait une MYELOCYTEMIE très importante, représentant 40 % à 70 % des leucocytes. Ce taux très exceptionnel était présent chez trois sur quatre de nos malades.

A partir du 6ème jour, la formule se transformait et passait à l'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, tandis que la myélocytémie diminuait, représentant 2 % à 8 % de la formule blanche. La quatrième observation rapportée ci-dessus, concernant madame H...s, parait correspondre à ce stade évolutif de la maladie. Le tableau ci-contre reflète l'identité des formules sanguines dans ces quatre observations. Mais pour ce dernier cas, l'hospitalisation tardive n'a pas permis de confirmer la période initiale de leucopénie avec myélocytémie.

La moelle osseuse a été étudiée chez un seul de nos malades : (observation N° 1), elle montrait une grande richesse en éléments cellulaires, sans formes anormales.

Cette myélocytémie nous a paru très surprenante,

FORMULE LEUCOCYTAIRE

jours maladie	Obs.N°1,L...jc.	Obs.N°2,G...f	Obs.N°3,D..l	Obs.N°4,H...s
1er jour	.polys = P .myélocyte= My .métamyélocyte=Mé .lymphocyte = Ly			
2ème jour	.monocyte = Mo	-3.000 G.B. .P = 60% .Mo= 1% .Ly = 34% .My= 3%		
3ème jour	-2.000 G.B. .P=18% .My=22% .Ly=38% .Mé=20% .Mo= 2%	-640 G.B. .P =10% .My=32% .Ly=22% .Mé=26% .Mo=10%		
4ème jour	-2.600 G.B. .P =22% .My=12% .Ly=28% .Mé=36% .Mo= 2%	-2.200 G.B. .P =28% .My=44% .Ly=10% .Mé=18% .Mo= 0%		
5ème jour	-5.400 G.B. .P = 4% .My=32% .Ly= 3% .Mé=52% .Mo= 9%	-2.900 G.B. .P =36% .My=36% .Ly= 8% Mé=20% .Mo= 0%	-1.400 G.B. .P =24% .My=48% .Ly= 4% .Mé=24% .Mo= 0%	
6ème jour	-9.700 G.B. .P =12% .My=30% .Ly= 6% .Mé=42% .Mo=10%	-9.800 G.B. .P =90% .My= 4% .Ly= 1% .Mé= 5% .Mo= 0%	DECES	
7ème jour	-15.200 G.B. .P =84% .My= 8% .Ly= 1% .Mé= 7% .Mo= 0%	-18.600 G.B. .P =97% .My= 1% .Ly= 0% .Mé= 2% .Mo= 0%		
8ème jour	DECES	-20.100 G.B. .P =95% .My= 0% .Ly= 5% .Mé= 0% .Mo= 0%		-17.600 G.B. .P =93% .My= 0% .Ly= 6% .Mé= 0% .Mo= 1%
9ème jour		-10.400 G.B. .P =83% .My= 0% .Ly=15% .Mé= 0% .Mo= 2%		
10ème jour		-23.400 G.B .P =97% /My= 2% .Ly= 1% .Mé= 0% .Mo= 0%		-15.000 G.B. .P =94% .My= 2% .Ly= 4% .Mé= 0% .Mo= 0%
11ème jour		-14.000 G.B. .P =87% .My= 4% .Ly= 6% .Mé= 3% .Mo= 0%		-23.400 G.B. .P =91% .My= 4% .Ly= 3% .Mé= 2% .Mo= 0%
14ème jour		DECES le 11ème jour		-13.000 G.B. .P =95% .My= 2% .Ly= 2% .Mé= 1% .Mo= 0%
17ème jour				-12.200 G.B. .P =96% .My= 0% .Ly= 3% .Mé= 0% .Mo= 1%
21ème jour				-13.100 G.B. .P =89% .Ly=11%

il s'agit là de faits qui ne paraissent pas bien connus. La leucopénie de la grippe est tout à fait classique. La rareté des polynucléaires sur les coupes histologiques des poumons est, nous l'avons vu, signalée. Perrier, Hausser et Paccaud ont mentionné la présence d'une myélocytémie dans le sang circulant chez un de leurs patients et ont trouvé dans la moëlle de nombreux myélocytes jeunes. Louria et ses collaborateurs constatent l'existence de cellules sanguines granulocytaires immatures avec déviation à gauche de la formule d'Arneth. Mais la littérature ne mentionne pas la myélocytémie considérable que nous avons rencontré chez nos malades.

Nous avons lu cependant qu'un observateur de la grippe espagnol de 1918, G. Lion (élève de Hayem) avait fait les mêmes constatations que nous dans 19 cas de grippe. Il écrit : "dans tous les cas la formule leucocytaire s'est montrée pathologiquement modifiée par l'apparition dans le sang de mononucléaires à granulations neutrophiles, véritables MYELOCYTES.... pouvant se classer suivant deux variétés selon l'aspect du noyau..... Ces deux variétés de mononucléaires granuleux entrent, suivant les cas et les examens, pour un total de 4 % à 28 % dans le pourcentage général des globules blancs ; on en compte le plus souvent de 11 % à 16 %...."

..."La myélocytémie nous a paru constante. Elle s'est montrée dans les cas légers comme dans les cas graves, dans les cas sans complications comme dans les cas compliqués. Elle a été constatée à toutes les périodes de la maladie : nous l'avons surprise dans un cas le jour même du début, nous avons pu la suivre assez longtemps après la défervescence quand la guérison semblait acquise. Elle nous a paru complétement indépendante du mode de

traitement : aucune des médications utilisées n'a eu d'action ni sur son apparition, ni sur son évolution ultérieure. Elle semble donc posséder une valeur diagnostique importante...

G. Lion insiste par ailleurs sur la fragilité des polynucléaires en cas de grippe : il remarque des déformations du protoplasme, une souffrance nucléaire avec picnose, le tout aboutissant à la mort cellulaire pour 6 à 9 pour cent des globules blancs. Enfin il conclut : "... Les globules blancs dans la grippe présentent deux sortes d'altérations principales : l'une constituée par l'apparition d'une véritable myélocytémie, l'autre par un état prononcé de fragilité des polynucléaires neutrophiles".

Cette dernière constatation est loin de nous surprendre. Différents auteurs ont, depuis l'épidémie de 1918 reproduit expérimentalement la leucopénie et ont remarqué la fragilité des leucocytes. Cependant, suivant le matériel animal choisi pour l'expérimentation les résultats divergent quelque peu pour ce qui est de la lignée leucocytaire intéressée. C'est ainsi que Harris et Henlé obtiennent une leucopénie avec lymphocytopénie chez le lapin en injectant une dose de virus grippal dans la circulation veineuse. Cary, Sorrel et Kilbourne obtiennent les mêmes résultats chez la souris. Dans un cas comme dans l'autre le pourcentage des granulocytes ne varie pas. Cette lymphocytopénie n'est pas obtenue chez les animaux préalablement immunisés par des sérums anti virus A ou anti virus B, mais chaque sérum est spécifique du type de virus injecté, il n'existe aucune immunité croisée.

Les mêmes constatations ont été faites en ce qui concerne les polynucléaires neutrophiles. Une étude

réalisée chez le cobaye fournit, à P. Bordet et madame L. Quersin-Thiry, des renseignements instructifs concernant les propriétés toxiques du virus grippal dans la physiopathologie de la maladie : "L'injection intrapéritonéale de virus, même à dose minime, suffit à provoquer la formation d'un exsudat séreux abondant qui, distendant l'abdomen, sort à forte pression par ponction de la cavité. Cet exsudat se caractérise à l'examen microscopique, par l'extrême fréquence des images de pycnose des polynucléaires. Souvent, le noyau de ces cellules altérées se montre extrêmement morcelé, en globules dont le nombre peut dépasser la dizaine. Cette pycnose leucocytaire n'est bien manifeste que 24 heures après l'inoculation du virus. Au delà de 48 heures, les leucocytes sont la proie des macrophages".

Signalons enfin une étude microcinématographique en contraste de phase, réalisée par Voisin, Martin et Aerts, à propos des effets toxiques des virus de la grippe sur les leucocytes du cobaye. La technique expérimentale est la même que celle utilisée par P. Bordet et Mme L. Quersin-Thiry et les conclusions de ces observateurs sont les suivantes :....

"..... L'analyse des films montre que cette action nocive du virus grippal est élective. Elle s'exerce à l'encontre des polynucléaires neutrophiles. Le mécanisme d'action du virus n'est pas élucidé. L'atteinte cellulaire ne peut être mise sur le compte d'une multiplication virale. Il semble plus logique d'incriminer une toxicité propre des particules virales s'exerçant à l'échelon cellulaire. Cette action toxique est thermolabile, un chauffage à 56° pendant une demi heure la supprime.

De même l'immunisation préalable de l'animal par les immuns sérums correspondants en prévient les effets".

Ces expérimentations suggèrent l'hypothèse d'une action directe du virus grippal sur les leucocytes à l'origine de la leucopénie et de la raréfaction des polynucléaires. La myélocytémie peut-elle être considérée comme le résultat d'une réaction médullaire libérant des granulocytes immatures en grand nombre, en fonction même de la disparition des polynucléaires adultes ?

Au stade de la surinfection microbienne qui se déclare à partir du 4ème ou 5ème jour, à la leucopénie initiale succède une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Cette invertion de la formule leucocytaire est classique dans la grippe. C'est la formule que nous observons habituellement chez les malades hospitalisés, car la grippe est en règle une maladie de gravité médiocre, pour laquelle un hémogramme et une hospitalisation ne sont pas jugés nécessaires lors des premiers symptomes observés. Ce n'est souvent qu'au stade des complications bactériennes que les malades nous sont adressés, expliquant que la numération formule sanguine, à ce moment, n'est plus l'expression de l'infection virale.

PHYSIOPATHOLOGIE

Pour la majorité des auteurs, comme nous l'avons vu, la pneumopathie grippale asphyxiante est différente des pneumopathies de surinfection. La pneumopathie purement virale se caractérise par : la précocité de ses manifestations respiratoires où la dyspnée et la cyanose témoignent d'une insuffisance respiratoire aigue alors que l'expectoration est nulle, la diffusion des images radiologiques, et les lésions anatomo-pathologiques où domine l'alvéolite séro hémorragique amicrobienne. Les pneumopathies bactériennes n'apparaissent que 5 à 8 jours après le début de la grippe et correspondent anatomiquement à une broncho alvéolite fibrino leucocytaire.

La responsabilité exclusive des virus grippaux a pu être prouvée notamment au cours de l'épidémie de 1957 1958 par différents auteurs : Louria, Perrier, Giles, Hers... qui ont isolé, à partir des lésions pulmonaires, le virus grippal, sans la moindre trace d'infection microbienne.

L'étude du cheminement du virus, par la méthode des anticorps fluorescents, apporte un argument supplémentaire à la réalité de l'atteinte pulmonaire par les virus grippaux. Expérimentalement Hers et ses collaborateurs ont pu trouver le virus à la surface de l'épithélium bronchique mais également dans les cellules du revêtement alvéolaire où il se fixe. D'autre part les thromboses vasculaires et les altérations capillaires des septa interalvéolaires peuvent rendre compte de la nécrose et du mécanisme des lésions hémorragiques .

Dans nos observations le rôle des surinfections bactériennes est indiscutable, mais il ne semble qu'accessoire, car la maladie a revêtu son caractère malin avant même que les manifestations microbiennes se soient révélées.

On doit se demander, en l'absence de surinfections bactériennes, quels sont les facteurs responsables de la nature des symptomes observés au cours des formes graves de la grippe. Plusieurs auteurs suggèrent l'intervention de facteurs toxiques dans la pathogénie de cette infection. A la lumière des expérimentations animales, G. Henle et W. Henle, en 1946, constataient que, injecté à forte dose par voie intra veineuse ou intra abdominale, le virus grippal, sans se multiplier de façon apparente, tue la souris au bout de huit à quatre vingt seize heures. L'infection grippale n'a pas eu le temps de se développer ; la maladie revêt l'allure d'une intoxication. Cette toxicité se montre intimement liée aux particules virulentes et n'est pas attribuable à un poison que le virus diffuserait dans le milieu ambiant. Toutefois les études d'inactivation du virus démontrent que la toxine n'est pas responsable du pouvoir infectieux et qu'elle doit être distinguée de l'hémagglutinine. D'autre part elle jouit d'une spécificité de groupe car son pouvoir est neutralisé par les antisérums correspondants.

L'expérimentation sur le cobaye par P. Bordet, et L. Quersin Thiry, dont nous avons rapporté au chapitre précédent les détails techniques et les conclusions, montre le rapprochement saisissant entre ce tableau réalisé expérimentalement, sous la seule dépendance toxique du virus, et celui qui a été décrit comme caractéristique des formes dites fulgurantes de grippe, qui emportent le malade en quelques heures et montrent, à l'autopsie, des

poumons gorgés d'exsudats séreux, pauvres en polynucléaires, et dans lesquels aucun développement de bactéries associées n'a encore eu le temps de s'effectuer.

Nous ne reviendrons pas sur la formule sanguine très spéciale de nos malades, le chapitre ci-dessus y est consacré, la leucopénie observée avec diminution des polynucléaires neutrophiles matures semble trouver la même explication : en effet, les expérimentations suggèrent l'hypothèse d'une action directe du virus grippal sur les leucocytes polynucléaires.

Cependant, la toxicité du virus grippal ne répond pas à tout ce qu'on pourrait attendre d'elle. En effet, si les formes graves, malignes, sont sous la seule dépendance de la virulence du micro organisme en cause, pourquoi surviennent-elles par cas sporadiques ou isolés lors des grandes épidémies ? Nous nous expliquons mal, d'autre part, pourquoi, la grippe mortelle atteint principalement les adultes jeunes en pleine santé apparente, épargnant relativement les ages extrêmes de la vie. Doit-on incriminer une déficience des défenses spécifiques et non spécifiques de l'organisme ? Chez nos malades, les lésions anatomiques pulmonaires font penser aux poumons de certaines hémopathies et l'hémogramme traduit une perturbation très particulière portant sur les polynucléaires matures. Par ailleurs, il n'existait pas d'agammaglobulinémie : l'électrophorèse était normale, de même que l'immunoélectrophorèse.

La nature de ces formes asphyxiantes de grippe n'est pas tout à fait élucidée, mais une hypothèse physiopathologique, émise par M.F. Paccaud lors d'une table

ronde sur la prophylaxie de la grippe en 1969, est particulièrement à retenir et mérite d'être rapportée car ouvrira peut être une nouvelle voie.

"... Il se pourrait, en effet, que l'évolution d'une infection grippale différât dans ses processus physiopathologiques et aboutit, en fonction du terrain, à deux formes dissemblables de maladie".

"... La première serait représentée par une maladie purement virale. Son expression étant due aux lésions qui résultent uniquement de la multiplication virale. Cette affection serait essentiellement limitée aux muqueuses du tractus respiratoire supérieur ou moyen, grâce aux défenses non spécifiques de l'organisme, en particulier grâce à l'interféron. Cette affection, localisée, serait généralement bénigne. On la retrouverait lors de la primo infection par un virus de type A, B ou C et, par conséquent, surtout chez l'enfant".

"... Quant à la seconde forme, elle serait, certes, déclanchée par l'infection virale, mais elle correspondrait, en fait, à une maladie où la composante immunologique primerait. Les grippes fulminantes, toxiques et hémorragiques en seraient les cas extrèmes et correspondraient à un phénomène d'ARTHUS généralisé".

"... Pour permettre à une telle maladie de se déclancher, la contaminaiton devrait survenir chez un sujet démuni de défenses locales adéquates et dont l'organisme serait néanmoins sensibilisé "humoralement" soit activement, soit passivement. En fait ces conditions sont remplies de façon caractéristique en ce qui concerne chaque type sérologique de grippe (A ou B). Après la primo infection par ces virus, on sait que, plus ou moins

régulièrement au cours de la vie, apparaissent des infections dues à des variantes de chacun des virus A ou B. Au cours de leur synthèse il est bien évident que des antigènes, envers lesquels l'organisme a déjà été sensibilisé, seront libérés. On peut alors imaginer que, six à huit heures déjà après l'infection, ces antigènes s'échappent des cellules infectées, diffusent à l'intérieur de l'organisme et qu'arrivant au contact des anticorps spécifiques déjà présents, ils floculent. Il se produira alors un phénomène d'Arthus, lequel, par contrecoup entrainera des lésions des vaisseaux et des muqueuses..."

En fait aucune explication n'est réellement démontrée et vraiment satisfaisante, et nous ne savons pas pourquoi, chez de jeunes sujets apparemment non tarés et non sensibilisés à notre connaissance, le virus grippal détermine ces pneumopathies.

TRAITEMENT

Le traitement de ces pneumopathies grippales malignes, avec les méthodes dont nous disposons actuellement, est décevant. Contre les lésions pulmonaires virales il semble que nous n'ayons pas de moyens d'action. Les thérapeutiques employées ne sont que symptomatiques et dépourvues d'action efficace sur la maladie.

L'antibiothérapie qui s'impose pour empêcher les infections secondaires ne parvient même pas, nous l'avons vu, à les éviter totalement, peut être est-elle responsable d'une sélection des germes et de la staphylococcie. La corticothérapie à fortes doses, dictée par l'importance des signes fonctionnels et parfois par la tendance au collapsus, ne triomphe pas ; peut être même est-elle nocive? Différents auteurs ont insisté sur ce dernier point . Boyd disait : "... La cortisone déprime habituellement la résistance des animaux de laboratoire à une variété étendue d'agents infectieux. Les processus pathogènes prennent souvent plus d'extention et les processus d'inflammation locale sont diminués, ainsi que l'efficacité des antibiotiques. Enfin la production ou la libération d'anticorps n'est pas augmentée".

L'oxygénothérapie ne se discute pas, c'est une obligation. Seulement sa réalisation se heurte à des difficultés techniques. La tente à oxygène ou l'oxygénation au masque sont inefficaces. Même la trachéotomie et la ventilation artificielle ne viennent pas à bout des signes d'insuffisance respiratoire aigue. D'ailleurs leurs indications sont discutables ; car il n'existe pas d'obstacle trachéo-bronchique d'une part, et d'autre part il

n'y a pas de secrétions : (la muqueuse trachéale nous est toujours apparue rouge foncé et très sèche). Enfin n'est ce pas une porte d'entrée supplémentaire pour les surinfections bactériennes dont la gravité n'est plus à démontrer en cas de grippe ?

Cependant devant l'intensité des signes fonctionnels, et la présence d'un véritable bloc alvéolo-capillaire, la trachéotomie et la ventilation artificielle constituent actuellement la seule chance de survie des malades, associées à l'antibiothérapie, la corticothérapie, la chlorpromazine, les éliminateurs de l'anhydrase carbonique, et les petites transfusions qui peuvent être d'utiles adjuvants.

L'idéal, dans ces cas, serait de pouvoir réaliser une oxygénothérapie extra-corporelle efficace. Mais cette opération, qu'il faudrait pouvoir assurer pendant une quinzaine de jours, sinon davantage, pour gagner la partie, se heurte à de grandes difficultés techniques.

L'espoir dans la découverte d'une médication antivirale semble du plus haut intérêt dans la lutte contre cette maladie. Les miracles de la chimiothérapie avaient été si spectaculaires dans de nombreuses maladies bactériennes que personne ne doutait pouvoir découvrir des moyens aussi efficaces contre les maladies virales. Cependant, les virus sont liés intimement aux systèmes métaboliques de la cellule qu'ils parasitent. Aussi les médicaments, qui ont le pouvoir de limiter la synthèse virale, risquent d'exercer des effets parallèles sur les cellules de l'hote. Malgré cet inconvénient majeur, on peut espérer néanmoins que de nouveaux médicaments anti-viraux seront mis au point, permettant d'envisager avec une optique nouvelle la thérapeutique des maladies virales.

D'autre part, les travaux et recherches à propos de l'Interféron ne donneront-ils dans un proche avenir une satisfaction dans la lutte contre les virus ? L'interféron, découvert en 1957, est l'un des facteurs de résistance que possède l'organisme, en plus des anticorps spécifiques, et qui peuvent empêcher ou modifier l'évolution des maladies virales. Ses effets sont dus à une inhibition de la multiplication du virus à l'intérieur des cellules et non à une action directe sur le virus. Jusqu'alors sa production a été trop insuffisante. Cependant, l'application de ce nouveau principe de traitement pourrait constituer la première utilisation effective de la résistance non spécifique de l'hote pour le traitement des maladies à virus.

Au total, actuellement nous sommes démunis de thérapeutiques curatives. Le seul traitement efficace dont nous disposons est le traitement prophylactique. En effet la vaccination anti-grippale, avec des virus tués ou atténués, a fait ses preuves ; mais elle demeure insuffisante car ne confère une protection solide que pour deux mois, et une protection relative les six mois suivants. Aussi lorsqu'on connait la fréquence des mutations antigéniques des virus grippaux, la rapidité d'extention des épidémies, la prophylaxie de la grippe se trouve rapidement mise en défaut.

CONCLUSIONS

Parmi les formes graves des pneumopathies qui peuvent être observées au cours de la grippe, une distinction doit être faite entre les broncho-pneumonies de surinfection, et les pneumopathies asphyxiantes purement virales, dont nous rapportons cinq observations.

La grippe asphyxiante pulmonaire peut prendre l'aspect d'un oedème pulmonaire aigu, ou celui d'une pneumopathie diffuse sans oedème, celle-ci est remarquable par plusieurs caractères cliniques :

1° Le terrain sur lequel elle survient : il s'agit d'adultes jeunes, en pleine santé apparente lorsque la maladie les frappe, et sans antécédents pathologiques particuliers.

2° La précocité des manifestations respiratoires, et l'importance très rapidement prise par la dyspnée et la cyanose.

3° Le contraste qui existe entre la pauvreté des signes d'auscultation, et l'étendue ainsi que la densité des opacités radiologiques

4° Enfin l'inefficacité des thérapeutiques habituelles, et l'évolution implacable de l'insuffisance respiratoire

Dans trois de nos observations, nous avons constaté au cours des 5 premiers jours une formule sanguine tout à fait particulière A la leucopénie classique de la grippe s'associait une myélocytémie très importante, représentant 40 % à 70 % des leucocytes. Au bout de cinq jours, cette formule faisait place à une hyperleucocytose

avec polynucléose. Cette myélocytémie précoce de la grippe maligne, qui ne parait pas bien connue, avait pourtant été signalée en 1918. Elle a certainement une signification importante. Expérimentalement, le virus grippal manifeste une toxicité élective pour les leucocytes polynucléaires.

Les examens anatomo-pathologiques confirment l'autonomie de la pneumopathie grippale primitive. Alors que dans les bronchopneumonies bactériennes de surinfection on observe des foyers péribronchiques d'alvéolite fibrineuse avec infiltration de polynucléaires, la lésion des pneumopathies grippales pures est une alvéolite séro-hémorragique, avec des zones d'infarcissement pulmonaire, une nécrose des parois alvéolaires, et très peu d'infiltration cellulaire. On observe en outre des membranes hyalines, et des altérations vasculaires importantes.

Le traitement, avec les moyens dont nous disposons actuellement, est décevant. L'oxygénation, même avec trachéotomie et ventilation artificielle, ne vient pas à bout de la détresse respiratoire et de l'asphyxie. On voudrait pouvoir réaliser dans ces cas une oxygénation extra-corporelle efficace. Mais cette opération, qu'il faudrait pouvoir assurer pendant une quinzaine de jours peut être, sinon davantage, se heurte à de grandes difficultés techniques.

B I B L I O G R A P H I E

AGUILERA J.
Staphylococcies pulmonaires grippales.
Thèse Bordeaux 1960, n° 218.

ANONYME.
La grippe de Hong Kong est arrivée à Paris.
Semaine des Hop., informations n° 1, 1970, p. 4.

ASKANAZY.
Société médicale de Genèvre.
Séance du 17 octobre 1918.

BARROWCLIFF D. F. et PRIOR A.
Fulminating abactérial influenza.
Lancet 1957. 2. 1230.

BASTIN R., BINARD CL. et PHAV. SANY.
Les manifestations pulmonaires au cours de la varicelle.
Presse Méd. 1963, 40, 1873.

BASTIN R.
La grippe de Hong Kong.
Concours Méd., 21 mars 1970, n° 12, p. 2750.

BAYON N.
La vaccination anti grippale.
Gazette Méd. de France, tome 76, n° 28, 15 nov. 1969.

BEJOT J.
Les affections virales en pathologie respiratoire
Gazette Méd. de France 1963. 20. 3067.

BLUMENFELD, KILBOURNE E.D., LOURIA DB. and ROGERS DE.
Studies of influenza in the pandemic of 1957-1958.
I : A épidémiologi, clinical and serologic investigation of an intrahospital épidémic with a note on vaccination efficacy.
The Journal of Clinical Investigation. 1959, 38, 199.

BOCQUET L.
Les pneumopathies virales.
Annales d'Anatomie pathologique, tome 15. n°1, 1970
p. 153 à 180.

BOISSEAU R.
De l'emploi du peroxyde d'hydrogène dans les anoxies.
La revue de Méd., novembre 1968.

BORDET P. et MMe Lise QUERSIN THIRY.
La toxicité du virus grippal.
Bull. Acad. Royale de Méd. Belgique, 1953, 18, 398.

BORDET S.
Effets toxiques du virus grippal.
Revue française biologique et clinique, 1959, 649, 651.

BORDET S.
Virus grippal et phénomène de Schwartzman.
C.R. Soc. Biol. 1958, 152, 365.

BOYD W.C.
In fundamentals of immunity.
London. 1956, p. 30.

BRZOSKO et ZALEWSKI
Notes sur la pneumonie des nourrisons due à Pneumocystis Carinii.
Arch. françaises de Pédiatrie 1958, T 15, n° 5, p.623.

CARIEL D.
Grippes malignes : contribution à l'étude des encéphalopathies grippales. Apropos d'un cas d'encéphalite aigue mortelle d'apparence primitive avec isolement du virus grippal dans les poumons.
Thèse Paris 1960, n° 337.

CARY, SORREL, KILBOURNE.
The leucopénie of virus infection. Relation to the concentration of virus and the viral lésion.
Amer. J. Med. 1955, 19, 137.

CATEIGNE G.
La vaccination anti-grippale.
Rev. du Prat. mars 1968, n° 7, p. 979.

CAUSSADE G. et TARDIEU A.
Grippe maligne avec complications pulmonaires nécrotiques et puriformes.
Société Médicale des hopitaux. Séance du 18 juillet 1919, p. 723.

CHANY C.
Les inducteurs d'interféron.
Concours médical 14 septembre 1968, 9037.

CHAUVIRE J. et COLLABORATEURS.
Etude de l'influence de la vaccination au cours d'une épidémie de grippe dans une collectivité de vieillards.
Revue française de Gérontologie 1969, 15, 5, 315-321.

CHEVE J.
Vaccination anti-grippale.
Path. Biologie 1960, 23, 24.

CHOMETTE G.
Pneumopathies virales : lésions inflammatoires bronchopulmonaires.
Anatomie pathologie par Delarue J, Laumonier R, tome 1, p. 492 (édit. Flammarion).

CLAY R. et LENOEL Y.
Complications nerveuses de la grippe
Semaine des hopitaux 26 mars 1965, p. 896.

COURY CH.
La grippe et ses complications respiratoires.
Revue du Prat. 1964, 14, n° 10, 1281-1294.

DEBRAY P. et MELEKIAN B.
Maladies infectieuses.
E.M.C. 10, 1961, 8069 A10.

DEBUCK F.
La grippe et ses complications.
Provence Méd. 1968, 36, 10, 23, 33.

DEGRE M.
L'association d'infections virales et bactériennes.
Presse Méd. 13 sept. 1969, 77, p. 1270.

ERNST CHAIN.
Va-t-on produire de l'interféron ?
Presse Méd. 1968, 76, 734.

FASQUELLE R.
Le virus grippal
Elements de virologie médicale p. 169, éditions médicales Flammarion.

FRANZ et LUCKSCH
Pathologic anatomy of influenza.
Archives of Pathology 1928, 1, p. 448.

GALY P. et BOUCHER.
Les complications pulmonaires de la grippe.
Revue du Prat. 1 juillet 1954.

GAUTIER D.
A propos d'une expérimentation clinique au cours d'une épidémie de grippe.
Gazette Méd. de France, 1969, 76, 30, 6202.

GERONE P.J., WARD, CHAPPEL.
Combined infections in mice with influenza virus and diplococcus pneumoniae.
Amér. J. Hygien. Baltimore, 66, 331, 1957.

GILES and SHUTTLEWORTH.
Post mortem findings in 46 influenza deaths.
Lancet 1957, 2, 1224.

GORET P. et FONTAINE M.,
Infections animales à myxovirus.
Path. Biol. n° 21, 22, 2089, 2096. 1960

GOUGET A.
Sur quelques caractères de la récente pandémie grippale.
Société Médicale des Hopitaux. Séance du 16 mai 1919 p. 441.

GRIPPE.
Virus grippal de Hong Kong.
La vie Méd. janvier 1969, p. 219.

GRIPPE.
Toujours la grippe.
La vie Méd. 4 avril 1969, n° 16, p. 2035.

HARRIS and HENLE W.
Lymphocytopénia in rabbits following intra venous injection of influenza virus.
The J. of Immunology, mai 1948, number 1, p. 9.

HENLE G. et HENLE W.
Studies on the toxicity of influenza viruses.
J. Expér. Méd. 1946, 84, 623, 639.

HERS, GOSLINGS, MASUREL et MULDER.
Deaths from asiatic influenza in the Netherlands.
Lancet, 1957, 2, 1164.

HERS, VAN DER KUIP, MULDER.
Rapid diagnosis of influenza.
Lancet 1968, n° 7541, p. 510.

HERS J.
Fluorescent antibody technique in respiratory viral diseases.
Amer. Rev. resp. Dis., 1963, 88 suppl.., 316.

HERS J.
Disturbances of the ciliated epithelium due to influenza virus.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 93 suppl..., 162.

HURAUX J.M.
Le diagnostic de laboratoire des infections virales
Notions de structure et de classification virale.
Concours Méd., 5 avril 1969, p. 2883.

JEUNE M., LARBRE F., DUC et JARLOT B.
Sur quelques cas de grippe maligne du nourrisson et de l'enfant.
Lyon Méd., n° 17, 27 avril 1958, p. 643.

KILBOURNE.
Studies on influenza in the pandemie of 1957-1958.
Isolation of influenza A (Asian Strain) viruses from influenza patients with pulmonary complications.
Details of virus isolation and characterization of isolates with quantitative comparaison of isolation methods.
The J. of Clinical investigation, 1959, 38, 266.

KREIS et LE QUAN SANG.
Bronchopneumonies virales et de type viral
E.M.C., 1969, Poumon I, 6003 C10.

LEGENT et FREYSS.
Le coryza et ses complications.
Concours Méd. 17 janvier 1970, P. 524.

LEPINE P.
Prévention et traitement de la grippe.
Concours Méd., 31 janvier 1970, p. 955.

LEPINE P.
La grippe humaine.
Pathologie générale comparée et hygiène, nov. 1952
p. 34.

LE QUANG SANG.
Diagnostic biologique des bronchopneumopathies virales.
Revue Tub. Pneum., 27, 750, 1963.

LIBRACH M.
Influenzal pneumonia treated with cortisone and antibiotics.
Lancet, 1957, 2, 1170.

LION G. et CRETIN A.
Les globules blancs dans la grippe.
Société Médicale des hop., Séance du 21 février 1919,
p. 153.

LOURIA B.B., HERBERT, BLUMENFELD, ELLIS, KILBOURNE and ROGERS.
Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958.
Pulmonary complications of influenza.
The J. of Clinical Investigation, 1959, 38, 213.

MALADIES VIRALES.
Quelques données sur la vaccination et sur le traitement.
Concours Méd., 1969, 91, p. 6535.

MARQUEZY R.A.
Le syndrome malin des maladies toxi-infectieuses, role du système neuro-végétatif.
Revue du Prat., 21 novembre 1958, 3447.

MEENAN P.N. et HILLARY IB.
Prophylaxis of influenza B with UK 2054.
Lancet 20 septembre 1969, p. 614.

MEENAN P.N. and HILLARY IB.
Field study of UK 2054 against natural infection with A2 Hong Kong 1968 influenza virus.
Lancet 20 septembre 1969, p. 641.

MELNOTTE P.
Epidémiologie et prophylaxie de la grippe.
Path. Biol., 8, 2279, 1960.

MENARD
Société Médicale des hopitaux de Paris 7 février 1919, (discussion d'une communication de Menard).

METZGER P.
La grippe saisonnière.
La semaine des Hopitaux, n° 68, 1953, p. 435.

MOLLET R.
Les pneumonies graves à adéno-virus.
Archives françaises de pédiatrie, 1966, 23, 1057.

MOREAU R. et MOREAU L.
Pneumonies atypiques
E.M.C. : Poumon (2-1952), 6003 C10, C20, C30.

MOREAU R. et MOREAU L.
Congestions pulmonaires aigues
E.M.C., 2. 1958, 6003 A10

MOREAU R. et MOREAU L.
Bronchopneumonies virales.
E.M.C. Poumon 1961,

MOREAU R.
La grippe maligne.
Revue du Prat., 1 janvier 1954.

MORETTI, STAEFFEN, LORRAIN, ROUX et MOREAU.
Complications pleuropulmonaires staphylococciques de la grippe.
Presse Méd. faits cliniques, 1960, n° 47, p. 1769.

MORIN M. et PEROL R.
Les maladies infectieuses
Revue du Prat., IV, 21 juillet 1954.

OPIE
The pathologic anatomy of influenza
Arch. Path. Chicago 1928, 5, 285.

PACCAUD M.F.
Immunologie, épidémiologie et importance relative des viroses du tractus respiratoire.
XVIIIème congrès de l'association des pédiatres de langue française.
Un volume, rapport 15 à 63, 1963, S.Karger Edit. Bale.

PASTEUR VALLERY RADOT, WOLFROM, CHARPIN, HALPERN.
Anaphylaxie locale, phénomène d'Arthus.
Maladies allergiques 1963, 1 volume Flammarion.

PERNOD, KERMAREC, LARRIBAUD, BATIME, SOUQUET, DUPRE, THABAUT, ANDRE et TOURETTE.
Valeur de la sérologie dans la diagnostic étiologique des pneumopathies aigues non bactériennes de l'adulte. (A propos de 1047 observations).
Société Méd. des hop. de Paris, 1968, 119, 807.

PERRIER, HAUSSER et PACCAUD.
Sur quelques cas de bronchopneumonie grippale d'évolution fatale.
Praxis 1957, 46, 1121.

PETIT JEAN R., DUCLOUG G., MORNET J., et RACHAIL M.
Pneumopathies virales ; analyse nosologique d'un groupe de 130 pneumopathies aigues non tuberculeuses.
Le Poumon et le Coeur, 4, 367, 1961.

PIERRE R., et BRYGOO
La grippe et la notion de virus.
J. SC. Méd. de Lille, n° 10, 1953, p. 506.

PEYRON L., HENRY M. et SOHIER R.
Diagnostic biologique de la grippe B. Observations recueillies au cours d'une récente épidémie de grippe.
Annales de Biologie clinique 1966, 24, n° 10, 12, p.1135.

PUECH H.
Diabète, grippe et coma.
Concours Méd. 21 mars 1970, n° 12, p. 2749.

QUEINNEC.
Formes cliniques et diagnostic de la grippe.
Thèse Paris 1966, n° 290.

RAWLING G.A.
Fulminating influenza.
Lancet 7 décembre 1957, 1169.

SALET J.
Pneumopathies à virus : pneumonies atypiques à virus connus.
Revue du Prat. I juin 1954, n° 16, p. 1453.

SOHIER R.
Diagnostic des maladies à virus.
1 volume édit. Flammarion 1964, virus grippal p.339.

STRAUB and MULDER.
Epithelial lésions in the respiratory tract in human influenzal pneumonia.
J. Path. Bact., 1948, 60, 429.

STUARD HARRIS C.H.
Prevention and treatment of influenza.
Brit. Méd. J., 18 janvier 1969, p. 165.

TABLE RONDE (Marseille).
La grippe. A l'automne, pas de mutant.
Médecine mondiale, 4 novembre 1969, p. 51.

THIBON.
Virus grippal : la pandémie de grippe de 1957.
Diversité des syndromes, confirmés par la clinique et la biologie.
Thèse Paris 1960.

VERGE J.
Les grippes animales. La grippe du porc.
Path. Générale, comparée et hygiène, novembre 1952, p. 641.

VERGER P., BENTEGEAT J., GUILLARD J.M., et FOULLON X.
Les formes graves d'adeno virose chez l'enfant.
Annales de pédiatrie, 2 janvier 1970, n°1, 5/P.5

VOISIN C., MARTIN G. et AERTS C.
Virus de la grippe et effets toxiques sur les leucocytes du cobaye.
Path. Biol. juillet aout 1960, 1453-1462.

WALSH, DIETLEIN, LOW, BURCH et MOGARGAB.
Broncho tracheal response in human influenza.
Arch. of Internal. Méd. 1961, 108, 376.

WINTERNITZ, WASON and MAC NAHARA
Yale University Press New Haven 1920.

WORMS R., POTTIER M., et CAURIER D.
La grippe asiatique à Paris
Path. Biol. 1960, n° 23, 24, 2269.

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN